

616.81  
win  
h ey

THESIS



# HUBUNGAN STADIUM RETINOPATI DIABETIKA DENGAN STROKE ISKEMIK

Oleh :

Al Edi Windharta

Pembimbing :

Dr. RB. Wirawan SpS ( K ).

Dr. MI. Widiastuti . SpS ( K ). MSc

BAGIAN/ SMF. ILMU PENYAKIT SARAF  
... EK UNDIP/ RSUP. Dr. KARIADI  
SEMARANG  
2003

## THESIS

A. JUDUL PENELITIAN : Hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik.

---

B. RUANG LINGKUP : SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi SMG.

---

C. PELAKSANA PENELITIAN  
NAMA : dr. Al Edi Windharta.

---

D. PEMBIMBING  
NAMA : dr. RB. Wirawan SpS ( K ).  
NIP : 130259907.

NAMA : dr. MI. Widiastuti SpS ( K ). MSc  
NIP : 130345805.

---

E. JANGKA WAKTU PENELITIAN : Februari 2002 – September 2003

---

Semarang, November 2003

dr. Al Edi Windharta.

## LEMBAR PENGESAHAN

### MENYETUJUI PEMBIMBING



( Dr. RB. Wirawan SpS (K) )  
NIP : 130259907



( Dr. MI. Widiastuti SpS (K), MSc )  
NIP : 130345805

### MENGETAHUI

**Ketua Bagian / SMF I. P Saraf  
FK Undip / RSUP Dr. Kariadi**



( Dr. M. Noerjanto SpS (K) )  
NIP: 13035024

**Ketua Program Studi I.P Saraf  
FK Undip**



( DR. Dr. Bambang Hartono SpS (K) )  
NIP: 130529447

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan seluruh tugas-tugas dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) di Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK- UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut, maka thesis ini kami buat sebagai karya akhir. Judul thesis kami adalah "Hubungan Stadium Retinopati Diabetika Dengan Stroke Iskemik". Dengan thesis ini kami berharap dapat memberikan sumbangan, baik bagi masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam pengetahuan terutama mengenai hubungan retinopati diabetika dengan stroke iskemik.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini sangat jauh dari sempurna, tetapi berkat bimbingan dari guru-guru kami, maka tulisan ini dapat terselesaikan.

Dalam kesempatan ini, kami ingin menyampaikan ucapan terima-kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh guru-guru kami yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada kami dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Pertama-tama kami ucapkan terimakasih kepada yang terhormat Bapak Dr. M. Noerjanto. SpS (K) selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK- UNDIP RSUP Dr. Kariadi, Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menempuh pendidikan spesialisasi.

Kepada Bapak DR. Dr. Bambang Hartono. SpS (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama kami mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. RB. Wirawan. SpS (K) yang telah bertindak sebagai pembimbing materi. Yang penuh dengan kesabaran dan selalu memberikan motivasi kepada kami hingga thesis ini dapat selesai.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. MI. Widiastuti. SpS (K). M.Sc yang telah bertindak sebagai pembimbing metodologi dalam penelitian ini. Yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan petunjuk dan bimbingan hingga thesis ini dapat selesai.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati SpS (K), sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK- UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada kami dalam upaya menyelesaikan pendidikan spesialis.

Kepada yang terhormat Bapak-Ibu guru kami, Bapak Dr. H. Soedomo Hadinoto SpS (K), Bapak Dr. Setiawan SpS (K), Bapak Dr. MN. Jenie SpS (K), Bapak Dr. H. Amin Husni SpS (K). M.Sc. Bapak Dr. Y. Mardiyanto SpS (K), Bapak Dr. Soetedjo SpS (K), Ibu Dr. Dani Rahmawati SpS, Bapak Dr. Dodik Tugasworo SpS, Bapak Dr. Aris Catur Bintoro SpS, Ibu Dr. Retnaningsih SpS, yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama kami mengikuti spesialisasi.

Kepada Bapak Dekan FK- UNDIP, Prof. Dr. Kabulahman SpKK (K), Bapak Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang Dr. H. Gatot Suharto, M Kes (MMR), kami mengucapkan banyak terimakasih, yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Serta semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal, Poliklinik Saraf, dan Klinik Neurofisiologi, dan semua karyawan – karyawan yang telah banyak membantu saya.

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada almarhum Ibunda serta Ayahda yang telah banyak memberi bantuan dan dorongan untuk keberhasilan kami dalam mencapai cita-cita.

Ucapan terimakasih kami sampaikan secara khusus kepada istri saya tercinta Dra. Veronica Titik. SH dan kedua putri kami Devita dan Monica yang menjadikan arti hidup ini lebih punya makna.

Tidak lupa kepada pasien-pasien kami, atas kerjasamanya yang baik kami ucapkan terimakasih. Tanpa adanya kerjasama yang baik kami tidak mungkin dapat menyelesaikan pendidikan spesialisasi.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa thesis ini jauh dari sempurna, untuk itu kami mengharapkan saran-saran dari semua pihak, khususnya dokter spesialis saraf, agar karya ilmiah ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, kami tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap kami yang kurang berkenan di hati.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melindungi kita semua .....Amin.

Semarang, Desember 2003

Dr. Al Edi Windharta

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	Hal i
DAFTAR ISI .....	ii
ABSTRAK.....	iii
I. JUDUL PENELITIAN.....	1
II. LATAR BELAKANG .....	1
III. MASALAH PENELITIAN .....	2
IV. TUJUAN PENELITIAN .....	2
V. HIPOTESIS PENELITIAN .....	2
VI. MANFAAT PENELITIAN .....	2
VII TINJAUAN PUSTAKA .....	.3
VII.A. DM SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE	
A.I. PENDAHULUAN .....	3
A.II. INSIDENSI.....	4
A.III DM SBG FAKTOR RISIKO STROKE ISKEMIK .....	5
A.IV.PATOFISIOLOGI ATEROSKLEROSIS .....	6
A.V. PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK.....	7
VII.B.RETINOPATI DIABETIKA	
B.I. PENDAHULUAN .....	15
B.II. PATOFISIOLOGI RETINOPATI DIABETIKA.....	15
B.III. STADIUM RETINOPATI DIABETIKA .....	21
VIII. KERANGKA TEORI .....	30
IX. KERANGKA KONSEP .....	31

X. METODOLOGI .....	32
XI. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39
XII. KESIMPULAN DAN SARAN .....	45
XIII. DAFTAR PUSTAKA .....	46
LAMPIRAN	



## ABSTRAK

**LATAR BELAKANG :** Saat ini stroke merupakan penyebab kematian nomor 3 (tiga) dan penyebab kelumpuhan nomor 1 (satu) di Negara-negara maju. Tingginya insidensi stroke di Asia menyebabkan stroke menjadi penyebab kematian utama di Dunia. Jenis stroke paling sering terjadi adalah stroke iskemik (85% dari semua kasus stroke), yang disebabkan trombotik 75% dan emboli 25%. Upaya yang ideal dalam menghadapi masalah stroke adalah pencegahan terhadap faktor-faktor risiko. Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko penting. Komplikasi kronis DM dapat mikroangiopati (retinopati diabetika, nefropati diabetika, neuropati diabetika) maupun makroangiopati (Stroke iskemik, Penyakit Jantung Koroner/ PJK). Pertumbuhan retinopati diabetika didapatkan didapatkan setelah 5 (lima) tahun menderita DM. Jadi pada pasien yang telah menderita DM lebih dari 5 (lima) tahun dapat terjadi retinopati diabetika dan stroke iskemik. Tujuan penelitian ini ingin menunjukkan ada hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik. Diharapkan dari penelitian ini, stadium retinopati diabetika dapat dijadikan deteksi dini akan terjadinya stroke iskemik.

**METODE :** Desain penelitian yang digunakan adalah *Case Control*. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 66 pasien, 33 pasien sebagai subyek penelitian dan 33 pasien sebagai kontrol. Uji statistik yang digunakan adalah *Chi-Square Test*, tabel 2X2, dan *Logistic Regression*.

**HASIL :** Didapatkan hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik OR 4,81 (95% CI: 1,67-13,86 ) ( P = 0,003). Setelah dikendalikan dengan faktor perancu didapatkan OR 5,27 (P= 0,012).

**KESIMPULAN :** Didapatkan hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik. Penderita retinopati berat (stadium II-III) mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 5,27 kali dibandingkan penderita retinopati diabetika ringan (stadium I).

**Kata kunci :** Retinopati diabetika, Stroke iskemik, Makroangiopati, Mikroangiopati.

## THESIS

### I. JUDUL PENELITIAN

Hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik.

### II. LATAR BELAKANG

Saat ini stroke merupakan penyebab kematian nomor tiga dan penyebab kelumpuhan nomor satu di negara-negara maju. Sekitar 500.000 kasus baru terjadi setiap tahunnya. Tingginya insiden stroke di Asia menyebabkan stroke menjadi penyebab kematian utama di dunia. Jenis stroke yang paling sering terjadi adalah stroke iskemik ( 85 % dari semua kasus stroke ), yang disebabkan oleh trombosis ( 75 % ) dan emboli ( 25 % ). Stroke dapat terjadi pada tiap kelompok usia terutama pada populasi lanjut usia. Diperkirakan 1/3 – 1/2 dari semua kasus stroke dapat dicegah melalui deteksi dini dan modifikasi faktor risiko .<sup>1, 2</sup>

Upaya yang ideal dalam menghadapi masalah stroke adalah pencegahan terhadap faktor-faktor risiko yang mendasari terjadinya stroke tersebut. Dari berbagai faktor risiko, Diabetes Mellitus ( DM ) merupakan salah satu faktor risiko yang penting untuk terjadinya stroke iskemik. Bahkan hasil penelitian Framingham menunjukkan bahwa DM merupakan *predictive factor* yang paling penting untuk terjadinya stroke .<sup>3</sup>

DM adalah suatu kelainan kronik yang ditandai dengan metabolisme karbohidrat yang abnormal, juga protein dan lemak. Meskipun sebabnya bermacam-macam, tanda yang sama ialah adanya kadar gula yang meninggi .<sup>4, 5</sup>

Komplikasi kronik dari DM sebagai akibat dari hiperglikemia yang berkepanjangan , karena kurang terkontrolnya DM dengan baik. Dan adanya gangguan pada metabolisme lemak dan protein, maupun adanya resistensi insulin dan hipertensi, menyebabkan terjadinya komplikasi pada pembuluh darah baik mikroangiopati seperti

: retinopati diabetika, nefropati diabetika dan neuropati diabetika, maupun makroangiopati seperti : PJK, stroke.<sup>5</sup>

Retinopati diabetika..adalah manifestasi dari perubahan-perubahan proses biokimiawi, struktur jaringan dan mikrosirkulasi didalam mata khususnya retina.<sup>6</sup> Umumnya pertumbuhan retinopati diabetika didapatkan setelah 5 ( lima ) tahun menderita DM.<sup>7</sup> Pertumbuhan retinopati diabetika melalui 3 ( tiga ) stadium, yaitu ; *background diabetic retinopathy*, *preproliferative diabetic retinopathy* dan *proliferative diabetic retinopathy*.<sup>6.7.8</sup>

Jadi pada pasien yang telah menderita DM lebih dari 5 ( lima ) tahun dapat terjadi komplikasi stroke iskemik bersamaan dengan retinopati diabetika.

### **III. MASALAH PENELITIAN :**

Adakah hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan terjadinya stroke iskemik?

### **IV. TUJUAN PENELITIAN :**

Menunjukkan bahwa ada hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan terjadinya stroke iskemik.

### **V. HIPOTESIS PENELITIAN :**

Pada retinopati berat (stadium II-III) angka kejadian stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan pada retinopati ringan (stadium I).

### **VI. MANFAAT PENELITIAN :**

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat terbukti bahwa pada retinopati berat (stadium II-III) angka kejadian stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan pada retinopati ringan (stadium I), sehingga stadium retinopati dapat dijadikan deteksi dini akan terjadinya stroke iskemik.

## **VII. TINJAUAN PUSTAKA**

### **A. DIABETES MELLITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE ISKEMIK**

#### **A. I. PENDAHULUAN**

Stroke adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran darah otak, dimana secara mendadak ( dalam beberapa detik ) atau secara cepat ( dalam beberapa jam ) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu.<sup>9</sup>

Stroke perlu mendapat perhatian serius sebab hingga saat ini stroke menduduki urutan ketiga sebagai penyebab kematian setelah penyakit kardiovaskuler dan keganasan.<sup>2</sup> Selain masalah kematian, penyakit ini juga merupakan penyebab utama kecacatan dan ketidakmampuan pada kebanyakan populasi di negara – negara industri.<sup>1, 2</sup>

Dengan bertambah baiknya sarana pelayanan kesehatan di negara kita dan ditunjang oleh perbaikan sosial ekonomi, maka usia harapan hidup akan meningkat pula. Telah banyak dilaporkan bahwa insiden stroke akan meningkat sesuai dengan bertambahnya usia.

Upaya yang ideal dalam menghadapi masalah stroke ini adalah pencegahan terhadap faktor – faktor risiko yang mendasari terjadinya stroke tersebut. Dari berbagai faktor risiko, Diabetes Mellitus ( DM ) merupakan faktor risiko yang penting untuk terjadinya stroke secara umum dan stroke iskemik secara khusus. Dari jumlah seluruh serangan stroke, maka stroke iskemik merupakan tiga per empat bagian dari seluruh serangan stroke yang ada dan salah satu faktor risiko mayor yang penting untuk terjadinya stroke iskemik adalah DM.<sup>1, 2</sup>

Faktor risiko yang lain adalah dislipidemi, hipertensi, merokok, dan jenis kelamin.<sup>2, 3</sup>

DM adalah salah satu kelainan kronik yang ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein , yang kemudian akan diikuti oleh komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler.<sup>5</sup>

. Penderita dengan DM mempunyai risiko yang lebih besar untuk mendapat penyakit vaskuler intrakranial ( termasuk penyakit pembuluh darah kecil dan infark lakuner ). Selain itu penderita DM mempunyai kecenderungan untuk mendapat iskemi serebral yang lebih berat dengan mortalitas yang lebih tinggi. <sup>5</sup>

## A. II. INSIDENSI

Insidensi stroke antar negara dan tempat sangat bervariasi , terjadi kecenderungan penurunan di Eropa, Amerika, Kanada dan Jepang. Belum banyak laporan data insiden stroke di negara berkembang.<sup>1, 10</sup> Di Amerika Serikat stroke merupakan sebab kematian kedua yang paling lazim terdapat setelah penyakit kardiovaskular. Setiap tahun diperkirakan 85.000 orang meninggal akibat stroke . Dari suatu survey di Amerika Serikat dilaporkan sebanyak 414.000 pasien stroke baru per tahun.<sup>10</sup>

Pada umumnya insiden stroke pada pria lebih banyak daripada wanita, dan pada penelitian di Tinburg ( Belanda ) menunjukkan penderita infark otak pada usia < 65 tahun pria lebih banyak, sedangkan pada usia > 65 tahun pria sama dengan wanita. Berdasarkan jenis stroke, infark otak pada usia muda dan perdarahan intra serebral dijumpai pria lebih banyak daripada wanita, sedangkan pada perdarahan subaraknoid wanita lebih banyak daripada pria. <sup>1, 10</sup>

Frekuensi DM cukup tinggi pada penderita stroke. Menurut WHO ( 1980 ), prevalensi DM pada orang dewasa di AS adalah 6 %, angka ini meningkat jadi 16 % pada golongan usia >65 tahun. Gertler dkk, mengemukakan bahwa pada penderita stroke aterotrombotik ( iskemik ) dijumpai 30 % dengan diabetes dan sisanya 59 % dengan toleransi glukosa yang abnormal. Riddie & Hart, mendapatkan bahwa dari 50% penderita TIA atau stroke yang mereka selidiki, 20 % sebelumnya telah diketahui menderita DM, 42 % dari sisanya mempunyai konsentrasi glikosilat hemoglobin yang abnormal. <sup>11</sup>

### A. III. DM SEBAGAI FAKTOR RISIKO STROKE ISKEMIK

Diabetes mellitus ( DM ) adalah kelainan metabolik yang bersifat kronik, yang ditandai oleh kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, protein diikuti oleh komplikasi makro maupun mikrovaskular, dengan gejala klinik yang paling utama yaitu intoleransi glukosa.<sup>4, 5</sup>

Dari studi epidemiologik disimpulkan bahwa DM dapat sebagai faktor risiko langsung terjadinya stroke, dan juga sebagai faktor risiko tidak langsung yaitu melalui hipertensi dan penyakit jantung iskemik.<sup>12- 13</sup>

DM mempercepat terjadinya aterosklerosis yang lebih berat serta lebih luas dan mulainya lebih dini. Aterosklerosis adalah penyebab utama terjadinya stroke iskemik, disamping hipertensi dan penyakit jantung.<sup>5</sup>

Aterosklerosis adalah keadaan dimana pembuluh darah arteriil mengalami sklerosis atau pengerasan. Peristiwa ini merupakan salah satu perubahan usia lanjut dan proses penuaan jaringan. Aterosklerosis tidak disebabkan oleh satu macam faktor tetapi oleh banyak faktor. Dengan demikian pengelolaan memerlukan koordinasi yang baik dari berbagai bidang.<sup>14</sup>

DM mengakibatkan berbagai komplikasi baik akut maupun kronis. Komplikasi kronis yang terjadi dengan dasar patogenesis vaskuler dapat mengenai jaringan dan organ tubuh, antara lain saraf, kulit, mukosa, tungkai, mata, jantung, dan ginjal. Kerusakan vaskular merupakan satu gejala yang khas sebagai akibat dari DM dan dikenal dengan nama angiopati diabetika. Kerusakan makrovaskuler ( makroangiopati ) biasanya muncul sebagai gejala klinik berupa penyakit serebrovaskuler ( stroke ), jantung iskemik, dan pembuluh darah perifer. Adapun kerusakan mikrovaskuler ( mikroangiopati ) memberikan manifestasi retinopati, nefropati dan neuropati. Kelainan yang mendasari patofisiologi mikroangiopati adalah penebalan membrana basalis pembuluh darah perifer, perubahan hemodinamik, perubahan viskositas darah, dan perubahan fungsi trombosit.

Sampai sekarang etiologi dan patofisiologi komplikasi DM belum dapat dijelaskan dengan tuntas, walaupun telah diketahui adanya korelasi antara progresivitas kelainan vaskuler dan jangka waktu terjadinya hiperglikemi.<sup>5</sup>

Menurut kelompok studi WHO diagnosis DM dapat ditegakkan dengan mengukur kadar gula puasa dan 2 jam setelah beban larutan glukosa oral 75 gram. Kriteria diagnosis selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1.<sup>11</sup>

**Tabel 1. Kriteria diagnosis DM dan toleransi glukosa terganggu**

		Kadar Gula Darah ( mg/ dl )			
		Darah		Plasma	
		vena	kapiler	vena	kapiler
Diabetes Mellitus	puasa	$\geq 120$	$\geq 120$	$\geq 140$	$\geq 140$
	2 jam pp	$\geq 180$	$\geq 200$	$> 200$	$> 200$
Ggn Toleransi	puasa	$< 120$	$< 120$	$< 140$	$< 140$
Glukosa	2 jam pp	120- 180	140- 200	140- 200	160- 220

Pasien DM dapat digolongkan menjadi dua kelompok, yaitu *insulin dependent diabetes mellitus* ( IDDM ) atau disebut juga diabetes tipe I, dan *non-insulin dependent diabetes mellitus* ( NIDDM ) atau diabetes tipe II. Kedua kelompok ini dapat mengalami komplikasi retinopati diabetika walaupun waktu timbulnya berbeda. Timbulnya retinopati diabetika pada IDDM lebih cepat dari pada NIDDM, namun demikian tidak pernah terjadi dalam 5 ( lima ) tahun pertama sejak menderita DM.<sup>6,7,8</sup>

#### A. IV. PATOFISIOLOGI ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis bukanlah merupakan suatu penyakit degeneratif yang tidak dapat dielakkan, melainkan proses radang kronis yang dapat menjadi keadaan klinik

akut dengan adanya ruptura plak yang menyebabkan terbentuknya trombus . Studi eksperimental dapat menjelaskan lebih baik patofisiologi aterosklerosis yaitu dengan adanya interaksi endotel dan lipid aterogenik yang menimbulkan proses inflamasi dan trombosis.<sup>14, 15</sup>

Proses ini telah dimulai sejak awal, malahan dimulai sejak bayi, yang dibuktikan dengan pemeriksaan otopsi. Aterosklerosis tidak terjadi pada sembarang tempat, melainkan dengan predileksi tertentu yang disebut sebagai LPA ( lesion prone area ).<sup>14, 15</sup> LPA ini mempunyai sifat istimewa yaitu lebih permiabel terhadap protein tertentu, *turn over* endotel yang cepat, glycocalyx tipis ( sehingga mudah rusak ), banyak berkumpul monosit dipermukaanya dengan cara adhesif dan sebagainya.

Proses aterosklerosis terjadi selama bertahun – tahun, kelainan awal ini ditandai dengan terbentuknya a) Lesi lemak ( *fatty streak* ) terdiri utamanya dari makrofag yang berisi lemak , yang berlanjut menjadi b) plak – jaringan lemak ( *fibrio – fatty plaque* ) yang terdiri dari sel busa, sel otot polos, kolagen, jaringan elastis dan proteoglikan, akhkirnya terjadi c) komplikasi dengan fibrosis, pecahnya plak, jaringan mati, kristal kolesterol, yang pada akhirnya terjadi ulserasi yang berakibat perdarahan dan thrombosis. Yang pada akhirnya mengganggu suplai darah di arteri koroner, arteri otak serta pembuluh perifer , akan menyebabkan angina pektoris, infark miokard, stroke atau klaudikasio intermiten. Komplikasi ini jauh lebih banyak terjadi pada DM dibandingkan dengan orang normal.<sup>15</sup>

#### A. V. PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

Terjadinya stroke iskemik tidak lepas dari faktor risiko yang tidak terkontrol. Hal ini mendasari timbulnya penurunan aliran darah ke otak. Berdasarkan faktor risiko , maka patofisiologi terpenting terjadinya penurunan aliran darah ke otak pada stroke iskemik adalah aterosklerosis.



Patofisiologi stroke iskemik pada dasarnya meliputi dua proses yang sangat terkait :<sup>16, 17</sup>

1. Perubahan fisiologik aliran darah otak.
2. Perubahan kimiawi yang terjadi pada sel otak akibat iskemi hingga terjadi nekrosis sel neuron, glia dan sel otak lain.

#### **A. V. 1. Perubahan fisiologik pada aliran darah otak**

Otak merupakan organ yang sangat memerlukan aliran darah terus menerus, dalam jumlah yang secara proporsional jauh lebih tinggi dari pada organ tubuh yang lain. Untuk menjamin suplai darah supaya konstan, otak disamping disuplai oleh dua pasang pembuluh darah yang di dalam rongga otak membentuk suatu sistim jaringan anastomosis ( sehingga kekurangan dari yang satu dapat segera ditambah dari yang lain), juga terdapat kemampuan autoregulasi yang dapat tetap mempertahankan jumlah aliran darah ke otak.

Dalam kondisi normal dan dalam keadaan istirahat aliran darah ke otak orang dewasa adalah sekitar 50-60 ml/ 100 mg / menit, atau 20 % dari seluruh curah jantung ( 800 ml / menit ). Organ yang haus energi dan metabolisme aktif ini tidak mempunyai simpanan atau cadangan yang berarti. Kecepatan otak rata – rata untuk memetabolisir oksigen adalah 165 mikro mol / 100 g / menit, atau 3,5 ml / 100 g / menit. Supstansia kelabu memerlukan sekitar 6 ml / 100g /menit, sedangkan sustansia putih sekitar 2 ml / 100 g / menit. Kecepatan otak untuk memetabolisir glukosa adalah 30 mikro mol / 100 g / menit atau 5 mg / 100g /menit. Metabolisme glukosa terjadi terutama di mitokondria dan menghasilkan fosfat berenergi tinggi seperti ATP dan juga ADP.

Dalam keadaan normal hampir tidak ada metabolisme glukosa secara anaerob dan hanya sekitar 1/3 dari kandungan oksigen dan 1/10 dari kandungan glukosa yang dihantarkan ke otak digunakan. Bila terjadi penurunan dalam suplai darah ke otak, maka untuk sementara kekurangan ini dapat diatasi dengan memetabolisir lebih banyak glukosa dan oksigen yang tersedia. Dalam keadaan normal ini terbentuk juga

sedikit asam laktat akibat glikolisis. Pada keadaan hipoksik, glukosa yang masih tersedia akan diuraikan secara anaerob dengan menghasilkan enersi yang lebih sedikit dan asam laktat yang lebih banyak. Secara potensiil keadaan ini bisa berbahaya untuk otak.<sup>17</sup>

Suatu titik lemah dalam tata susunan pembuluh darah otak adalah kenyataan bahwa arteri yang menembus substansi otak (*penetrating arteries*) merupakan "*end arteries*" yang kolateralnya sangat tidak mencukupi, dan oleh karenanya bila terjadi suatu oklusi pada arteri penembus ini selalu berakibat terjadinya infark, biasanya karena trombus atau emboli.

Umumnya dianggap bahwa kerusakan endotel pembuluh darah merupakan merupakan awal terbentuknya trombus. Kerusakan ini karena pecahnya plak ateromatous, baik karena perdarahan ataupun karena nekrosis pada tempat itu. Penyempitan juga bisa terjadi akibat beberapa proses lain seperti terjadinya stress pada jaringan subendotel karena aliran darah dengan kekuatan pergeseran (*shear force*) yang tinggi. Keadaan ini akan mengaktivir platelet sehingga terjadi adhesi. Platelet yang teraktivir ini melepaskan ADP ( yang akan menambah agregasi platelet ) dan asam arakhidonat ( yang oleh enzim cyclooxygenase akan dimetabolisir menjadi prostaglandin endoperoksid ).

Prostaglandin ini oleh thromboxane sintetase dirubah menjadi thromboxane A<sub>2</sub> yang merupakan vasokonstriktor kuat yang mendorong terjadinya agregasi lebih lanjut serta pelepasan platelet baru. Agregasi platelet mengaktivir lekosit, yang akan mengakibatkan terganggunya faktor relaksasi yang berasal dari endotel dengan akibat vasokonstriksi.<sup>17</sup>

Endotel yang rusak akan mengaktivir apa yang disebut sebagai *coagulation cascade*. Ini adalah suatu proses yang dicetuskan oleh kerusakan jaringan dan suatu tissue factor :VII / TF kompleks. Aktivasi faktor VIIa diikuti faktor X dan pembuatan trombin ( IIa ) yang akan memecah fibrinogen menjadi suatu monomer fibrin yang stabil dan mengaktifir faktor XI. Proses ini menimbulkan umpan balik dengan akibat dihambatnya faktor VII / TF oleh TF pathway inhibitor ( TFPI ). Diperlukan faktor

VII, IX dan XI untuk memproduksi faktor Xa. Dengan terbentuknya bekuan darah ditempat terjadinya kerusakan jaringan, plasminogen diaktivir oleh plasminogen activator menjadi plasmin. Plasmin ini mencernakan fibrinogen dengan menghasilkan produk degradasi fibrin.

Akibat dari semua ini adalah terkumpulnya platelet dan kemudian fibrin pada tempat terjadinya kerusakan saja. Ditempat lain kecenderungan untuk terjadinya aktivasi proses koagulasi diimbangi oleh faktor inhibitorik dalam darah ( anti trombin III, yang mengaktivir faktor IX, X, XI, dan XII ). Pada endotel normal terdapat faktor yang mendorong ke arah terciptanya keadaan non trombogenik dengan pelepasan membran protein tertentu seperti trombomodulin. Trombomodulin + trombin mengikat protein C menjadi bentuk aktif yang memasuki sirkulasi. Bila ada protein S, maka protein C akan menginaktifkan faktor Va dan VIIIa pada permukaan platelet.<sup>17</sup>

Secara anatomis dikenal tiga bentuk trombus :<sup>17</sup>

1. Trombus merah, terutama terbentuk oleh eritrosit dan fibrin. Terjadinya pada aliran darah lambat , tanpa harus ada kerusakan dinding pembuluh darah.
2. Trombus putih, terbentuk dari platelet dan fibrin dengan sedikit eritrosit. Terjadinya di daerah dimana permukaan endotel pembuluh darah mengalami kerusakan dan aliran darah menjadi cepat, contohnya : terbentuknya trombus pada dinding karotis yang ateromatous.
3. Endapan fibrin yang tersebar pada pembuluh darah kecil (*disseminated fibrin deposition*).

Pada fase stroke akut, perubahan terjadi pada aliran darah otak. Pada daerah yang terkena iskemia, aliran darah menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah iskemik ( penumbra) yang pucat ini akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis di bagian luar, yaitu daerah yang disebut sebagai "*luxury perfusion*" karena melebihi kebutuhan metabolik, sebagai akibat mekanisme sistem kolateral yang mencoba mengatasi keadaan iskemia. Di daerah sentral dari fokus iskemik ini

terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemi yang terberat.

Aliran darah yang berkurang hingga 50 % masih memungkinkan otak untuk sementara waktu mengadakan adaptasi dengan mengurangi kegiatan sebagai upaya untuk menghemat enersi. Dengan cara ini untuk sementara kehidupan sel masih dapat dipertahankan. Akan tetapi bila kejadian ini berlangsung lama akan terjadi juga kematian sel.

Batas waktu yang masih memungkinkan intervensi terapeutik yang berhasil adalah relatif singkat. "*Therapeutic window*" ini dulu dianggap 6 jam, tetapi de Graba mengatakan batas waktu ini hanya 4 jam saja atau bahkan kurang.<sup>18</sup> Sarjana lain Ott, menganggap sampai waktu 6 – 12 jam penumbra ini masih dapat dipengaruhi oleh usaha pengobatan.<sup>19</sup> Pendapat ini juga disokong oleh Baron yang mengatakan bahwa adalah salah untuk menganggap proses terjadinya peralihan antara iskemi ke infark sebagai sesuatu yang "*all- or – none*". Ia mengatakan proses itu menjadi lengkap secara berbeda pada setiap kasus dan bisa memakan waktu sampai jauh lebih lama dari batas 6 jam.<sup>20</sup>

#### **A.V. 2. Perubahan kimiawi pada sel otak akibat iskemia hingga terjadi nekrosis sel neuron, glia dan sel otak lain.**

Secara biokimiawi terjadi :<sup>21</sup>

- a. Pengurangan terus menerus dari fosfat enersi tinggi ( ATP ) yang diperlukan untuk metabolisme sel. Bila aliran darah ( dan ATP ) tidak segera dipulihkan maka akan terjadi nekrosis. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan ATP baru selama beberapa menit saja.
- b. Penimbunan glutamat – aspartat yang disertai rusaknya perimbangan ion, yang ikut berperan dalam proses pengrusakan sel.
- c. Pengurangan aliran darah ke otak hingga sekitar 10 – 15 cc/ 100 gr/ menit pada kera berakibat kekurangan glukosa dan oksigen hingga proses metabolisme

oksidatif terganggu dengan akibat penimbunan asam laktat sebagai hasil metabolisme anaerob yang akan mempercepat proses pengrusakan otak.

- d. Rusaknya keseimbangan asam basa dan rusaknya pompa ion karena kurang tersedianya enersi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ini. Gagalnya pompa ion ini akan menyebabkan terjadinya depolarisasi anoksik disertai penimbunan glutamat dan aspartat. Akibat dari depolarisasi anoksik ini adalah keluarnya  $K^+$  dan masuknya  $Na^+$  dan  $Ca^+$ . Bersama masuknya  $Na^+$  dan  $Ca^+$  ikut masuk air yang akan menimbulkan edema dan kerusakan sel.

#### **Glutamic cascade dan calcium influx**

Masuknya  $Ca^+$  secara berlebihan ini disebut “calcium influx”. Bila berlanjut maka kerusakan akan makin meluas, glutamat – aspartat akan makin tertimbun dengan akibat terjadinya apa yang disebut sebagai “*glutamic cascade*”.<sup>21</sup> Terdapat bukti bahwa kerusakan sel otak bukanlah semata karena pemasukan  $Ca^+$  kedalam sel yang kehabisan enersi dan oksigen saja, tetapi merupakan suatu proses yang multifaktorial.<sup>21</sup> Pada iskemi ringan (suplai darah tidak seluruhnya terhenti), ada beberapa mekanisme kompensasi yang masih bisa bekerja untuk mempertahankan tingkat ATP dan keseimbangan ion membran sel hingga tetap mendekati normal. Dengan cara ini untuk sementara kehidupan sel masih dapat dipertahankan.

Pengurangan aliran darah hingga 50 % dari normal menekan aktifitas listrik pada EEG. Pengurangan lebih dari 50 % akan menyebabkan rekaman EEG menjadi isoelektrik. Dengan “penghematan” mungkin kehidupan sel untuk sementara waktu masih dapat dipertahankan. Tetapi bila pengurangan terjadi untuk waktu yang lama, misalnya beberapa jam, maka pasti akan terjadi kematian sel.<sup>17</sup> Disregulasi homeostasis kalsium merupakan salah satu dasar penting kematian sel, baik pada iskemia berat maupun sedang. Bedanya adalah bahwa pada iskemia sedang sebagian dari mekanisme yang *energy-dependent* masih bisa berfungsi untuk sementara mengatur konsentrasi  $Ca^+$  intrasel. Pada iskemia berat dimana ATP habis, kemampuan homeostasis ini ikut hilang.<sup>21</sup>

## Asidosis

Asidosis terjadi akibat iskemia jaringan yang berlangsung lama. Keadaan ini menambah kemungkinan terjadinya kerusakan jaringan dan menghambat penyembuhan pada saat terjadi re-oksigenasi melalui beberapa mekanisme :<sup>20, 21</sup>

1. Terjadinya edema.
2. Inhibisi terhadap pengeluaran ion  $H^+$ .
3. Inhibisi terhadap oksidasi laktat.
4. Inhibisi terhadap respirasi mitokondria.

Asidosis seluler memudahkan terjadinya edema sel melalui penimbunan  $Na^+$  dan  $Cl^-$  di dalam sel yang terjadi akibat pertukaran  $Na^+ / H^+$  dan  $Cl^- / HCO_3^-$  yang berakhir dengan merembesnya kembali  $H^+$  lewat  $Cl^- / HCO_3^-$  antiporter dengan akibat penimbunan  $Na^+$  dan  $Cl^-$  didalam sel, diikuti dengan sejumlah air yang terkait secara osmotik. Dengan kata lain sel mencoba mengatur pH intrasel dengan mengorbankan regulasi volumenya sendiri. Pada akhirnya asidosis akan memblokir oksidasi laktat dari LDH kompleks dan memperlambat oksidasi laktat dan fosforilasi mitokondria dengan akibat pengurangan produksi ATP.

## Produksi radikal bebas<sup>21</sup>

Radikal bebas adalah suatu atom, gugusan atom atau molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan di lingkaran terluarnya. Adanya elektron bebas membuat radikal bebas sangat reaktif. Zat ini pada dasarnya toksik dan mampu bereaksi dengan protein yang rusak, asam nukleik, lemak dan molekul lain seperti glicosaminoglycans ( hyaluronic acid ). Asam amino yang mengandung sulfur dan asam lemak tak jenuh yang terdapat dalam konsentrasi tinggi di otak, sangat peka terhadap radikal bebas ini. Hanya saja dalam keadaan normal sel mempunyai mekanisme pembelaan diri dalam bentuk zat pembersih radikal bebas ( *free radikal scavengers* ). Termasuk dalam kelompok ini adalah vitamin dan

analognya, seperti alfa-tocopherol dan asam askorbik, juga enzim yang memetabolisir radikal bebas atau prekursornya seperti superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase.

Radikal bebas yang terbentuk pada iskemia otak termasuk  $O_2^-$  dan  $OH$ . Sama dengan radikal bebas lain, kedua zat ini juga berinteraksi dengan protein yang telah cacat, nucleic acid, dan lemak terutama dengan komponen asam lemaknya fosfolipid dari membran sel. Semua proses ini ditambah dengan aktivasi platelet, ikut berperan pada kematian sel karena yang menjadi sasaran adalah susunan pembuluh darah mikro, hingga mengakibatkan terganggunya dan kerusakan *blood brain barrier*.

Pada saat reperfusi radikal bebas masih juga terbentuk sebagai produk sampingan reaksi asam arakhidonik bebas ( yang terlepas dari fosfolipidnya sel membran saat iskemi ). Sebagai akibatnya, akan terbentuk prostaglandin dan leukotrienes yang akan mengakibatkan lagi tambahan kerusakan jaringan otak dan pembuluh darah mikro saat terjadi reperfusi.

### Edema otak akibat iskemia <sup>21</sup>

Pada infark serebri yang cukup luas, edema serebri timbul akibat " *energy failure* " dari sel-sel otak dengan akibat perpindahan elektrolit (  $Na^+$ ,  $K^+$  ) dan perubahan permeabilitas membran serta gradien osmotik. Akibatnya terjadi pembengkakan sel, disebut " *cytotoxic edema* ". Keadaan ini terjadi pada iskemia berat dan akut seperti hipoksia dan henti jantung. Selain itu edema serebri dapat juga timbul akibat kerusakan sawar otak yang mengakibatkan permeabilitas kapiler rusak dan cairan serta protein bertambah mudah memasuki ruangan ekstrasel sehingga menyebabkan edema vasogenik ( *vasogenic edema* ). Efek edema jelas menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan akan memperburuk iskemia otak. Selanjutnya terjadi efek masa yang berbahaya dengan akibat herniasi otak.

## B. RETINOPATI DIABETIKA

### B.I. PENDAHULUAN

Retinopati diabetika adalah kelainan retina, sebagai komplikasi dari diabetes mellitus. <sup>6. 7</sup> Kelainan retina yang timbul dapat dideteksi dengan pemeriksaan sederhana, menggunakan ophthalmoscope maupun dengan pemeriksaan yang lebih canggih, yaitu *Fundus Flourescein Angiografi* ( FFA ). Dimana dengan pemeriksaan FFA retinopati diabetika dapat diketahui dengan lebih tegas dan lebih dini. <sup>22</sup>

Insidens retinopati diabetika , dari beberapa laporan didapatkan angka yang sangat bervariasi. Yang jelas, dengan ditemukannya insulin insidens dari retinopati diabetika terus bertambah dari tahun ketahun, karena umur harapan hidup penderita diabetes mellitus bertambah. Insidens retinopati diabetika dipengaruhi oleh beberapa faktor, terutama : lamanya menderita DM, umur waktu menderita DM, terkontrol tidaknya DM. <sup>6</sup>

Retinopati diabetika dapat mengenai penderita DM yang " *insulin dependent* " ( IDDM / tipe I ) maupun penderita DM yang " *non insulin dependent* " ( NIDDM / tipe II ). <sup>5. 6. 7</sup>

Pertumbuhan retinopati diabetika melalui 3 ( tiga ) stadium, yaitu *background diabetic retinopathy*, *preproliferative diabetic retinopathy* dan *proliferative diabetic retinopathy*. <sup>6. 7. 8</sup>

### B. II. PATOFISIOLOGI RETINOPATI DIABETIKA

Akibat hiperglikemi persisten, pada DM dapat timbul berbagai gangguan di berbagai organ seperti mata ( katarak, retinopati ), ginjal ( nefropati ), susunan saraf ( neuropati ) dan pembuluh darah ( aterosklerosis ).

Pada dasarnya kerusakan di berbagai organ ini mempunyai mekanisme umum yang sama.



Mekanisme terjadinya gangguan ini dapat diterangkan melalui .<sup>23.24.25.26.27.28. 29</sup>

1. Peningkatan aktivitas aldose reduktase.
2. Glikosilasi non-enzimatik.
3. Pembentukan senyawa dikarbonil.
4. Stres oksidatif.

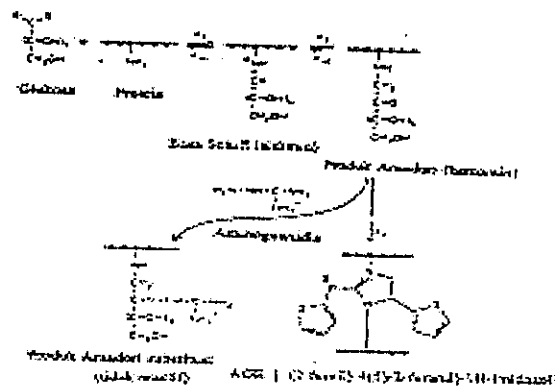
#### **B.II. 1. Peningkatan aktivitas aldose reduktase**

Akibat hiperglikemia, di dalam jaringan – jaringan yang tidak memerlukan insulin untuk transpor glukosa ke dalam sel, seperti mata, juga terjadi peningkatan kadar glukosa. Oleh aldose reduktase ( AR ), glukosa akan diubah menjadi sorbitol, yang berakibat meningkatnya kadar sorbitol di dalam sel. Akumulasi sorbitol akan meningkatkan osmolaritas di dalam sel, sehingga terjadi berbagai perubahan fisiologi sel. Sel dengan kadar sorbitol yang tinggi menunjukkan penurunan aktivitas protein kinase C dan Na, K –ATPase membran. Keadaan ini dapat dihambat dengan pemberian inhibitor AR.<sup>26. 27</sup> Peningkatan aktivitas AR ini juga dapat menghabiskan NADPH sel, sehingga sel rentan terhadap kerusakan oksidatif.<sup>27</sup>

#### **B. II. 2. Glikosilasi non- enzimatik**

Glukosa adalah suatu aldehyd yang bersifat reaktif, yang dapat bereaksi secara spontan , walaupun lambat dengan protein. Melalui proses yang disebut glikosilasi non enzimatik ini, protein mengalami modifikasi. Gugus aldehyd glukosa bereaksi dengan gugus amino ( -NH<sub>2</sub> ) dari ujung –NH<sub>2</sub> terminal atau dengan gugus NH<sub>2</sub> bebas dari asam amino lisin yang terdapat pada suatu protein, membentuk produk glikolisasi yang bersifat reversibel yaitu *basa Schiff*. *Basa Schiff* ini kemudian mengalami penataan ulang intramolekul yang disebut penataan Amadori, membentuk produk amadori. *Basa Schiff* dan produk amadori disebut *early glycosylation end product*. Produk Amadori ini kemudian mengalami serangkaian reaksi dengan gugus –NH<sub>2</sub> dari protein dan mengadakan ikatan silang ( *cross- link* ) membentuk *advaced glycosylation end-product* ( AGE ) ( gambar 7). Modifikasi

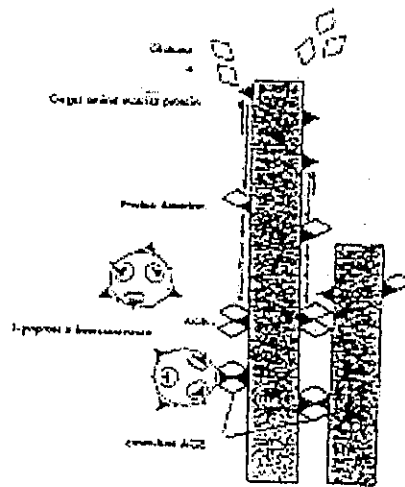
yang terjadi pada protein tersebut akan menyebabkan perubahan pada konformasi protein yang berakibat perubahan fungsi protein tersebut.



Gambar 1. Reaksi glikosilasi non-enzimatik dan pengaruh pemberian amino guanidin.

Akumulasi AGE pada kolagen dapat menurunkan elastisitas jaringan ikat sehingga menimbulkan perubahan pada pembuluh darah dan membrana basalis ginjal.<sup>25</sup> *Turn over rate* suatu protein menentukan tingkat glikosilasinya, karena *in vivo* ternyata tingkat glikosilasi suatu protein ditentukan oleh lamanya terpapar pada keadaan hiperglikemia.<sup>25</sup> Protein plasma yang *turn-over*nya lambat seperti seperti membran sel darah merah, hemoglobin, albumin, LDL, HDL, dan imunoglobulin G, mengalami glikosilasi yang nyata pada DM.<sup>23</sup> Di luar sirkulasi ditemukan peningkatan glikosilasi pada lensa mata, membrana basalis glomerulus, aorta, arteri koronaria dan saraf perifer.<sup>25</sup> Glikosilasi juga dapat menyebabkan modifikasi enzim superoksida dismutase yang memerlukan Cu dan Zn sebagai ko-faktor (CuZnSOD) sehingga terjadi penurunan aktivitas.<sup>27</sup> *In vitro* transferin dan seruloplasmin dapat mengalami glikosilasi yang berakibat penurunan kapasitas pengikatan besi dan tembaga. Menurunnya aktivitas CuZnSOD dan penurunan kapasitas pengikatan besi dan tembaga akan menyebabkan menurunnya kapasitas antioksidan sel / jaringan dalam mengatasi stres oksidatif.

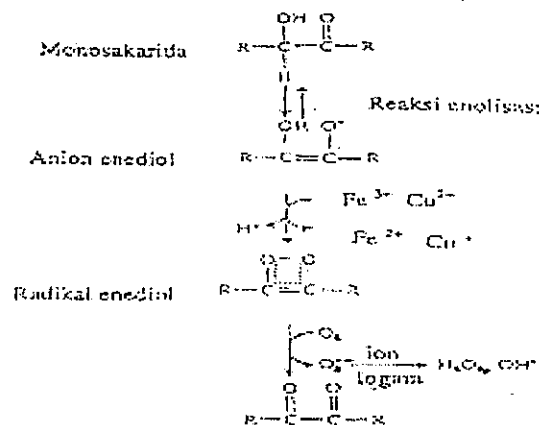
Pemberian aminoguanidin, dapat menghambat pembentukan AGE *in vitro* dan *cross-linking* kolagen pada dinding pembuluh darah arteri, *cross-linking* protein plasma dengan kolagen dan *cross-linking* antar sesama kolagen.<sup>29</sup> Peningkatan *cross-linking* protein plasma yang mengalami ekstrasvasi ke dalam matriks akan meningkatkan akumulasi protein yang dideposit dalam dinding pembuluh darah..



Gambar 2. Pembentukan *cross-link* dalam protein matriks akibat AGE.

### B. II. 3. Pembentukan senyawa dikarbonil

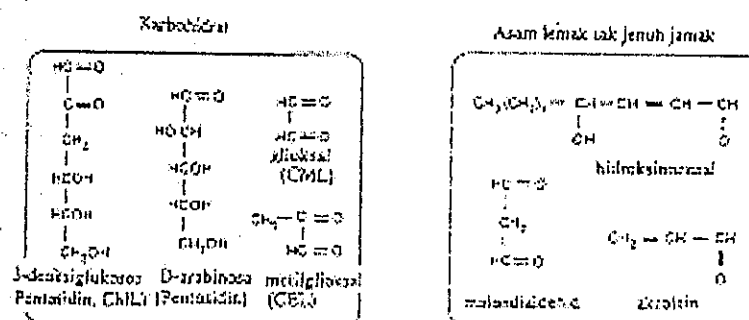
Monosakarida seperti glukosa dapat mengalami oksidasi yang dikatalis oleh ion  $\text{Fe}^+$  dan  $\text{Cu}^+$ , membentuk radikal  $\text{OH}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  dan senyawa dikarbonil toksik.



Gambar 3. Reaksi pembentukan senyawa dikarbonil

Senyawa dikarbonil yang terbentuk dapat bereaksi dengan gugus  $-NH_2$  protein membentuk AGE. Radikal  $OH^\cdot$  yang terbentuk pada reaksi ini dapat menyerang molekul monosakarida yang lain membentuk radikal hidroksialkil yang kemudian pecah membentuk lebih banyak lagi senyawa dikarbonil.<sup>28</sup> Dari oksidasi karbohidrat dapat terbentuk produk glikoksidasi yaitu 3-deoksiglukosan, glioksal, metilglioksal.<sup>31</sup>

Selain dari karbohidrat, senyawa karbonil juga dapat terbentuk dari proses peroksidasi lipid yang berasal dari asam lemak tak jenuh jamak (*poly unsaturated fatty acids* = PUFA). Beberapa diantaranya identik dengan yang terbentuk pada karbohidrat yaitu glioksal dan metilglioksal. Yang lain khas lipid, yaitu malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksinonenal (4-HNE). Kedua senyawa ini dapat mengadakan reaksi dengan protein membentuk *advance lipoxidation end-product* (ALE).<sup>30</sup> (gambar 10). Proses peroksidasi lipid dari PUFA ini dapat disebabkan antara lain oleh radikal yang terbentuk pada pembentukan senyawa dikarbonil yaitu  $OH^\cdot$  dan ditambah lagi oleh adanya penurunan aktivitas SOD, menurunnya kapasitas pengikatan  $Fe^{+}$  dan  $Cu^{+}$  karena modifikasi transferin, seroplasmin dan penurunan NADPH.<sup>27</sup>



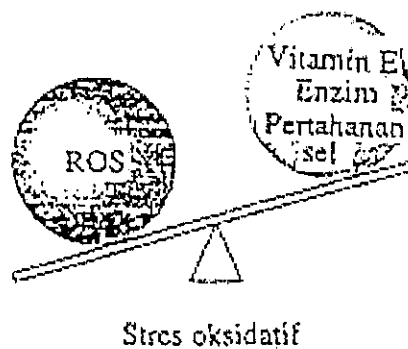
Gambar 4. Contoh senyawa dikarbonil yang dapat membentuk AGE.

Senyawa dikarbonil juga dapat terbentuk melalui jalur non-oksidatif. Contohnya 3-deoksiglukosan yang terbentuk dari dekomposisi produk Amodori atau dari reaksi metabolisme anaerob yang membentuk fruktosa 3-P. Metilglioksal selain

dapat terbentuk dari dekomposisi PUFA, juga dapat terbentuk pada glikolisis anaerob atau dekomposisi spontan triosa-P.<sup>30</sup>

#### B. II. 4. Stres oksidatif

Stres oksidatif timbul bila pembentukan *reactive oxygen species* ( ROS ) melebihi kemampuan mekanisme seluler dalam mengatasinya yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan.



Gambar 5. Stres oksidatif

Stres oksidatif pada DM dapat disebabkan karena gangguan keseimbangan redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, peningkatan ROS akibat proses glikosilasi/ glikoksidasi dan oksidasi lipid dan penurunan kapasitas antioksidan. Pada DM terjadi peningkatan ROS seperti  $O_2$ ,  $H_2O_2$ , peroksida lipid yang merupakan precursor radikal OH yang sangat reaktif.<sup>28, 31</sup> Di pihak lain, terjadi pula penurunan aktivitas sistem antioksidan seperti SOD dan katalase, karena kedua protein ini mengalami modifikasi melalui pembentukan AGE sehingga terjadi perubahan fungsi.<sup>28, 31</sup> Demikian pula terjadi penurunan kadar protein pengikat logam seperti transferin, seruloplasmin, albumin sehingga kadar logam transisi meningkat yang dapat mengkatalisis pembentukan ROS.<sup>28, 31</sup> Radikal OH dapat menyerang antara lain protein, lipid sehingga dapat mempengaruhi fungsi sel dan jaringan yang bersangkutan.

### **B. III. STADIUM RETINOPATI DIABETIKA**

Pertumbuhan retinopati diabetika melalui 3 ( tiga ) stadium. Yaitu :<sup>6,7</sup>  
8.32.33.34.35.36

1. Stadium I, *Background Diabetic Retinopathy* ( BDR ).
2. Stadium II, *Preproliferative Diabetic Retinopathy* ( PPDR ).
3. Stadium III, *Proliferative Diabetic Retinopathy* ( PDR ).

#### **B. III. 1. Stadium I, *Background Diabetic Retinopathy* ( BDR )**

Pada stadium ini kelainan-kelainan yang didapatkan adalah mikroaneurisma, edema makula, eksudat lipid, dan perdarahan retina.

##### **Mikroaneurisma**

Secara oftalmoskopik tanda pertama yang dapat dikenali yaitu mikroaneurisma.<sup>6</sup>

Mikroaneurisma adalah penonjolan dinding kapiler berbentuk gelembung, disebabkan oleh kelemahan dinding kapiler, sebagai akibat dari hilangnya perisit.<sup>6, 7</sup> Ukuran mikroaneurisma berkisar antara 12-100 U.

Pada pemeriksaan oftalmoskopik, mikroaneurisma yang masih baru tampak sebagai titik-titik kecil berwarna merah.<sup>6, 7</sup> Mikroaneurisma yang mature berwarna kekuningan, karena proliferasi sel endotel dan penebalan membrana basalis, sehingga lumennya menyempit dan akhirnya tertutup oleh fibrin.<sup>6, 7</sup>

Pada pemeriksaan angiografi, mikroaneurisma terisi fluoresin pada permulaan fase venous. Sebagian besar mikroaneurisma menahan zat warna tersebut sehingga tampak hiperfluoresin tanpa disertai perubahan ukuran. Beberapa mikroaneurisma kehilangan batas tegasnya dan tampak lebih besar, oleh karena kebocoran zat warna ke jaringan sekitarnya.<sup>7</sup>

Pada pemeriksaan angiografi lebih banyak mikroaneurisma yang didapatkan daripada yang terlihat dengan pemeriksaan oftalmoskopik, hal ini disebabkan :

- a. Banyak mikroaneurisma berukuran 30 U tidak dapat dilihat pada pemeriksaan oftalmoskopik.
- b. Mikroaneurisma yang berwarna kekuningan kurang kontras terhadap epitel pigmen retina, sehingga sukar dilihat pada pemeriksaan oftalmoskopik.

### **Edema makula**

Kerusakan *Blood Retinal Barrier* ( BRB ) menyebabkan perfusi cairan kedalam retina. Cairan ini juga berasal dari mikroaneurisma-mikroaneurisma. Cairan mengisi ruangan-ruangan ekstraseluler diseluruh lapisan retina, terutama pada lapisan pleksiformis eksterna, oleh karena lapisan ini mengandung sedikit akson sehingga lebih longgar dibandingkan lapisan-lapisan retina lainnya.<sup>6,7</sup>

Secara klinis edema retina dapat dikenali berupa penebalan retina, paling bagus dilihat dengan lampu celah yang dilengkapi lensa kontak Goldman.<sup>6,7</sup> Edema retina menyebabkan penghamburan cahaya, oleh karena permukaan retina menjadi tidak rata.

Keadaan ini menyebabkan berkurangnya kejernihan retina, sehingga mengaburkan epitel pigmen retina dan pola vaskuler khoroid.<sup>7</sup>

Edema retina tampak lebih nyata didaerah makula. Bila foveola terlibat, maka refleks cahaya foveolar menjadi kabur.<sup>6</sup>

Pada edema yang berat, cairan mengumpul pada kantong menyerupai sebuah kista, gambaran ini disebut *Cystoid Macular Edema* (CME ).

Biasanya CME terlihat bersama-sama tanda-tanda lain dari BDR yang berat yaitu perdarahan intraretina dan eksudat lipid.<sup>6,7</sup>

Edema makula menimbulkan penurunan tajam penglihatan, penurunan diskriminasi warna, dan penurunan adaptasi cahaya. Salah satu gejala awal dari edema makula adalah kesulitan mengendarai kendaraan pada malam hari.<sup>7</sup>

### **Eksudat lipid ( *Hard exudates* )**

Jika kebocoran kapiler bertambah berat, maka terjadi perfusi plasma kedalam retina, terutama pada lapisan pleksiformis eksterna.<sup>6</sup>

Secara klinis eksudat lipid ini tampak sebagai endapan-endapan berwarna kekuningan dengan ukuran yang bervariasi dari bintik-bintik kecil sampai yang besar, bahkan dapat menutupi sebagian besar polus posterior.<sup>6</sup>

Distribusi eksudat ini mengacak, kadang-kadang tersusun seperti cincin mengelilingi mikroaneurisma yang bocor atau area-area kapiler nonperfusi, sangat sering didalam area makula atau disebelah temporalnya, tetapi dapat pula didapatkan dimana saja pada polus posterior, gambaran ini disebut *circinate retinopathy*.<sup>7</sup>

Suatu pedoman penting adalah bila terdapat eksudat lipid hampir selalu terdapat edema makula.<sup>6, 7</sup>

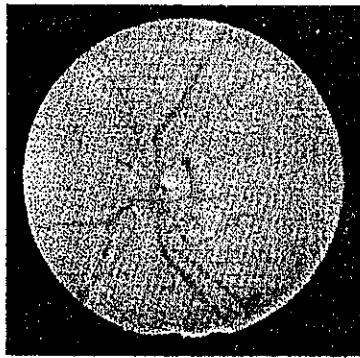
Pengendapan dan reabsorpsi eksudat lipid merupakan proses yang dinamis. Eksudat dimakan oleh makrophage, membutuhkan waktu berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Meskipun eksudat lipid pada makula dapat diserap, namun biasanya visus tetap jelek, oleh karena adanya kerusakan yang menetap pada epitel pigmen retina dan sensorik retina.



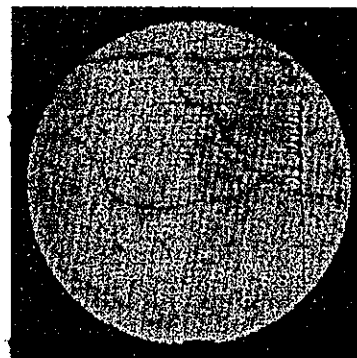
### Perdarahan intraretina

Bila dinding kapiler dan mikroaneurisma menjadi lemah, dapat terjadi robekan sehingga menimbulkan perdarahan-perdarahan intraretina.<sup>7, 8</sup>

Perdarahan pada lapisan profunda biasanya berbentuk titik-titik (*pinpoint dots*) atau bercak-bercak (*blots*), karena mengisi ruangan-ruangan diantara serat saraf yang berjalan tegak lurus terhadap permukaan retina. Perdarahan pada lapisan superficial biasanya berbentuk nyala api (*flame*), goresan (*streak*), atau pecahan (*splinter*), karena mengisi ruangan-ruangan diantara susunan serat saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan retina.<sup>6, 7, 8</sup>



Gambar 6. Contoh Fundus Okuli Normal



Gambar 7. Retinopati Std I (Background Diabetic Retinopathy /BDR)

### B. III. 2. Stadium II, *Preproliferative Diabetic Retinopathy* ( PPDR )

PPDR merupakan suatu stadium diantara BDR dan PDR. Pada stadium ini didapatkan seluruh atau sebagian besar tanda-tanda BDR ditambah tanda-tanda peningkatan iskemia retina berupa: *Soft exudate*, *Venous beading*, *intra retinal microvascular abnormalities* dan meluasnya area-area kapiler non perfusi.<sup>6</sup>

### *Soft exudate / Cotton-wool spots*

Suatu tanda penting adanya hipoksia retina adalah timbulnya infark lapisan serat saraf yang disebabkan oleh oklusi arteriole-arteriole prekapiler.<sup>7</sup>

Secara oftalmoskopik, infark serat saraf ini tampak sebagai lesi-lesi superficial berwarna putih dengan tepi yang berbulu, berukuran  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  diameter diskus, disebut *Soft exudates* atau *Cotton-wool spots*.<sup>6,7</sup>

Bila didapat *Soft exudate* lebih dari 5 (lima), ini menunjukkan progresifitas retinopati yang cepat dengan resiko tinggi terhadap perkembangan neovaskularisasi dalam jangka 12 – 24 bulan.<sup>6</sup>

Pada pemeriksaan angiografi, mula-mula tampak hipofluoresein berwarna keabu-abuan yang khas dari area kapiler nonfusi, selanjutnya *soft exudates* menjadi hiperfluoresein oleh karena kebocoran dari mikroaneurisma-mikroaneurisma di sekitarnya.<sup>6</sup>

Pada umumnya *soft exudates* menghilang dalam waktu 2 – 3 bulan.<sup>6</sup>

### *Venous beading*

Hiperglikemia menyebabkan meningkatnya kekentalan darah, yang kemudian secara mekanis menyebabkan dilatasi vena. Hiperglikemia juga menyebabkan aliran darah menjadi lambat, hal ini akan memperberat kondisi vena tersebut, vena menjadi dilatasi dan berkelok-kelok.<sup>6,7</sup>

Suatu kelainan yang unik pada vena adalah kaliber vena menjadi tidak teratur, sehingga memberi gambaran seperti rangkaian merjan (*Beading*) atau rangkaian sosis (*sausaging*).<sup>7</sup> Penyebab kelainan belum jelas, mungkin oleh karena aliran darah yang berubah-ubah atau oleh karena perbedaan kemampuan berkontraksi dari otot-otot halus vena akibat dari kekacauan metabolik.<sup>6</sup>

Ada beberapa kelainan vena yang lain yaitu ; *Venous loop*, *Intraretinal microvascular abnormalitis* (IRMA), meluasnya area-area nonperfusi kapiler / iskemik retina.

*Venous loop* adalah suatu pembuluh darah yang mem-bypass suatu vena yang obstruksi.<sup>32.33.34</sup>

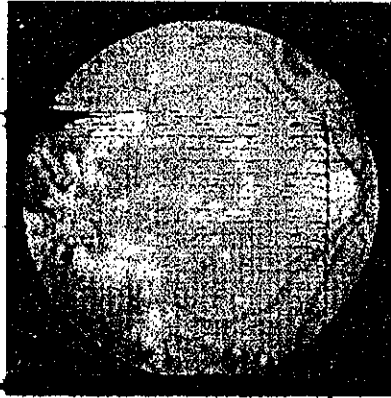
*Intraretinal microvascular abnormalities* ( IRMA ) adalah dilatasi dan sering teleangiectasi kapiler-kapiler yang bekerja sebagai *shunts* antara arteriole dan venule menembus area-area nonperfusi.<sup>32.35.36</sup> IRMA dapat terlihat dekat *cotton-wool spots*. IRMA kadang-kadang sulit dibedakan dengan neovaskularisasi superfisial. Pada angiografi tidak terjadi kebocoran fluoresein pada IRMA, sedangkan pada neovaskularisasi terjadi kebocoran fluoresein yang hebat.<sup>32.35.36</sup>

Oklusi kapiler sudah terjadi sejak awal perkembangan BRD, menimbulkan area-area iskemik pada retina. Hanya saja karena kecilnya, maka area iskemik retina tidak dapat terlihat secara oftalmoskopik, tetapi dapat dikenali dengan pemeriksaan angiografi fluoresein.<sup>7</sup>

Pada stadium PPRD area iskemik retina semakin luas, sehingga kadang-kadang dapat terlihat secara oftalmoskopik berupa area-area yang avaskuler, lebih tipis dan lebih suram dibandingkan retina normal disekelilingnya.<sup>6.7</sup>

Oleh karena tidak ada sirkulasi darah, maka tidak didapatkan microaneurisma ataupun *hard exudates* pada area-area ini.

Tanda lain dari iskemik retina adalah terdapatnya *sheathing* pada pembuluh-pembuluh darah besar.<sup>7</sup> Dengan pemeriksaan angiografi pada retina normal, perfusi kapiler menambah corak keputihan pada khoroid dibawahnya, sedangkan pada area-area nonperfusi kontribusi ini tidak didapatkan , sehingga memberikan gambaran abu-abu.<sup>6</sup> Pada umumnya area-area nonperfusi ini tidak dapat mengalami reperfusi.<sup>7</sup>



Gambar 8. Retinopati Std II. (Preproliferative Diabetic Retinopathy /PPDR)

### B. III. 3. Stadium III, *Proliferative Diabetic Retinopathy* ( PDR )

Pada stadium PDR didapatkan tanda-tanda berupa: proliferasi neovaskularisasi, proliferasi jaringan fibrotik serta degenerasi dan ablasio vitreous.<sup>6, 7</sup>

#### **Proliferasi neovaskularisasi**

Patofisiologi dari neovaskularisasi retina sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Dari beberapa pengamat, ada dua hipotesa yaitu; Substansi angiogenik dan Dilatasi vena yang kronik.

Menurut hipotesa Substansi angiogenik, retina yang iskemik melepaskan suatu substansi angiogenik ( *vasoproliferatif* ) yang merangsang pertumbuhan pembuluh-pembuluh darah baru.<sup>32</sup>

Sedangkan menurut hipotesa Dilatasi vena yang kronik, retina yang iskemik menyebabkan dilatasi pembuluh darah dalam usaha memberikan tambahan oksigen. Peningkatan tegangan dinding pembuluh darah yang berlangsung lama akan merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru.

### **Proliferasi jaringan fibrotik**

Proliferasi jaringan fibrotik selalu menyertai proliferasi neovaskularisasi.<sup>6, 32</sup> Jaringan fibrotik ini mula- mula tipis, kemudian secara bertahap menebal, sehingga menjadi nyata pada stadium PDR.<sup>32,35,36</sup>

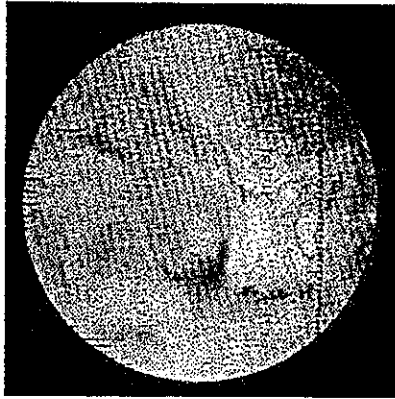
Ada 2 ( dua ) macam jaringan fibrotik, yaitu ; jaringan proliferaatif fibrovaskuler dan jaringan proliferaatif avaskuler. Jaringan proliferaatif fibrovaskuler tumbuh mengikuti perjalanan pembuluh-pembuluh darah baru. Sedangkan jaringan proliferaatif avaskuler sebagai perluasan dari jaringan fibrotik fibrovaskuler.

### **Degenerasi dan ablasio vitreous**

Pada mata normal dapat terjadi degenerasi dan ablasio vitreous sebagai bagian dari proses penuaan. Vitreous mengalami proses pencairan yang multifocal, sehingga terbentuk gelembung-gelembung kosong didalam jaringan vitreous.

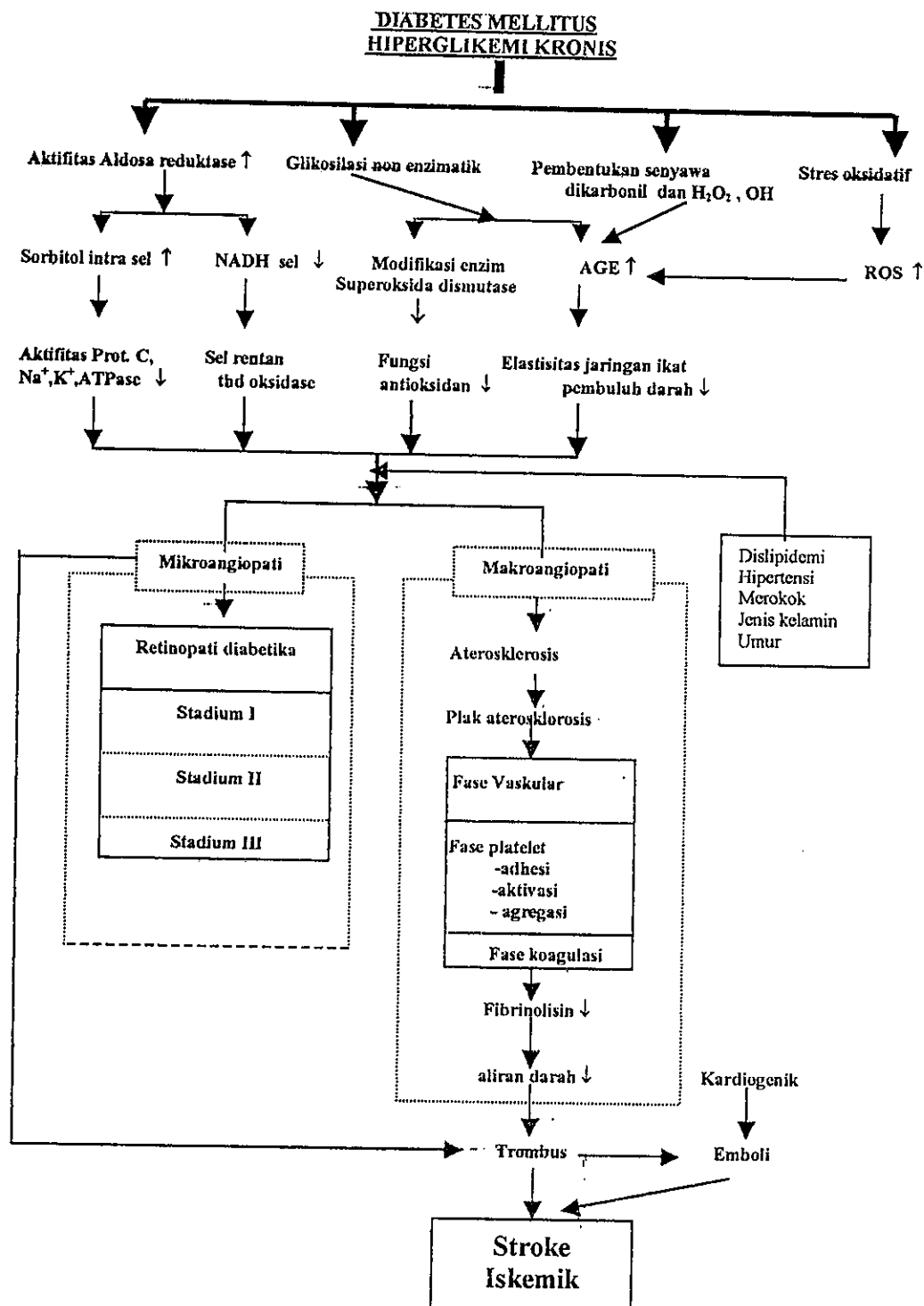
Gelembung-gelembung kosong ini dapat membelah korteks vitreous dan akhirnya mencapai polus. Vitreous yang telah mencair merembes kebagian belakang membran hialoid posterior, mengakibatkan terlepasnya membrana hialoid posterior terhadap retina hingga mencapai basis vitreous didaerah ora serrata. Keadaan ini disebut ablasio vitreous posterior (*posterior vitreous detachment*) ( P V D ).<sup>32,36</sup>

Pada mata dengan PDR proses degenerasi dan ablasio vitreous posterior terjadi lebih dini dan lebih cepat. Pada umumnya timbul pada stadium PDR yang lanjut. uatu penelitian menunjukkan bahwa pada penderita dengan PDR, 69% mengalami PVD parsial, 7% mengalami PVD total dan 24% tidak mengalami PVD.<sup>7,32</sup>

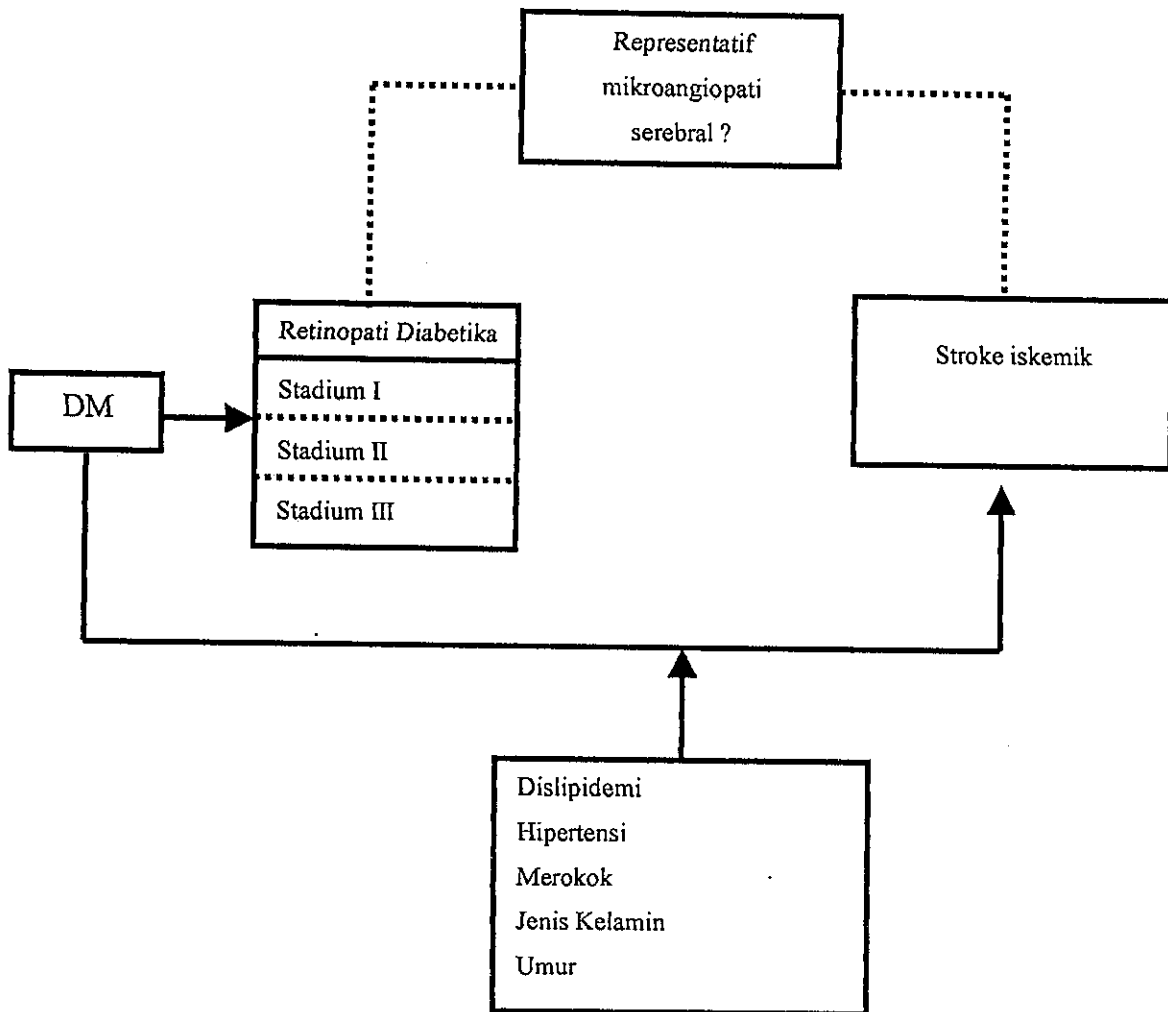


Gambar 9. Retinopati Std III. (Proliferative Diabetic Retinopathy /PDR)

## VIII. KERANGKA TEORI



## IX. KERANGKA KONSEP



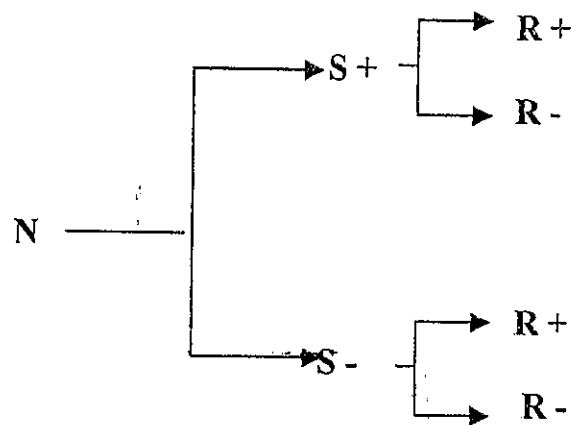


## **X. METODOLOGI**

### **A. RANCANG PENELITIAN**

Rancangan penelitian adalah case control.

### **B. RANCANG BANGUN PENELITIAN**



- N : Pasien DM-dengan retinopati
- S+ : Pasien yang-menderita stroke
- S- : Pasien yang-tidak menderita stroke
- R+ : Pasien retinopati stadium II dan III
- R- : Pasien retinopati stadium I

### **C. KELOMPOK SUBYEK**

#### **Kriteria inklusi:**

- Semua penderita stroke iskemik laki- laki maupun perempuan dengan faktor risiko DM , usia > 40 tahun dan didapatkan retinopati diabetika yang dirawat di bangsal BI saraf RSDK.
- CT- Scan kepala : gambaran iskemik ( infark ).

#### **Kriteria eksklusi:**

- Penderita stroke dengan kelainan jantung.
- Stroke ulang.

### **D. KELOMPOK KONTROL**

Penderita yang tidak menderita stroke tetapi mempunyai faktor risiko DM, dan didapatkan retinopati diabetika yang dirawat di bangsal C3 penyakit dalam.

### **E. WAKTU DAN TEMPAT**

Penelitian dilakukan di bangsal BI saraf dan C3 penyakit dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang, mulai Februari 2002 s/d November 2003.

### **F. POPULASI DAN JUMLAH SAMPEL**

Penghitungan jumlah sampel menggunakan tabel dari Lwanga dan Lemeshow( WHO 1991 ), tes hipotesis untuk 2 proporsi. Level of significance 5 %, power 90 %. Untuk retinopati derajat II dimana P1 55 % ( proporsi populasi stroke iskemik dengan retinopati stadium II ) , P2 20 % ( proporsi populasi stroke iskemik dengan retinopati stadium I ), didapatkan N : 33.

Untuk retinopati derajat III dimana P1 65 % ( proporsi populasi stroke iskemik dengan retinopati stadium III ), P2 20 % ( proporsi populasi stroke iskemik dengan retinopati stadium I ), didapatkan N : 19.

Jadi jumlah sampel pada penelitian ini  $N : 33 \times 2 = 66$ .

## G. PENGAMBILAN DATA

Data umum :

- Nama.
- Umur.
- Jenis kelamin.
- Pekerjaan
- Alamat.

Data klinis :

- Tanda vital.( tekanan darah, nadi, respirasi, suhu ).
- Retinopati diabetika dan stadiumnya.
- Retinopati hipertensi dan gradasinya.
- Status neurologis ( GCS, motorik, sensorik, autonom ).
- Status internus ( tanda-tanda aritmia kordis dan dekompensasi kordis ).

Data pemeriksaan penunjang :

- EKG. ( aritmia kordis ).
- CT Scan kepala ( perdarahan, tumor ).
- Laboratorium ( darah rutin, gula darah I- II, fraksi lemak ).

## H. BATASAN OPERASIONAL

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
Stroke iskemik	GPDO yang diagnosis nya ditegakkan dengan CT- Scan kepala	- CT Scan kepala	Ya/ tidak
Diabetes mellitus	Kenaikan kadar gula darah yang ditandai dengan : -Gula darah puasa > 120 mg/ dl, gula darah 2 jam PP $\geq$ 180 mg/ dl -Mendapat terapi DM -Dan atau Retinopati Diabetika	- Kuestioner  - Laboratorium GD puasa dan GD 2 jam PP  - Funduskopi	- DM - Bukan DM - Retinopati diabetika +/-
Retinopati diabetika	Pada funduskopi didapatkan : 1. STD I ( BDR ) : mikroaneurisma, edema makula, eksudat lipid, perdarahan retina 2. STD II ( PPDR ) : sebagian atau seluruh tanda- tanda BDR ditambah soft exudat, venous beading, intra retinal microvascular abnormalities	- Funduskopi	- Stadium I ( BDR ) Stadium II ( PPDR ) Stadium III ( PDR )

4. Hipertensi	<p>3. STD III ( PDR ) :proliferasi neovaskularisasi, proliferasi jaringan fibrotik, degenerasi dan ablasio vitreous</p> <p>Kenaikan Tekanan Darah yang ditandai dengan TD sistole &gt; 140 dan diastole &gt; 90 , dan atau Retinopati hipertensi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tensimeter merek NOVA.</li> <li>- Funduskopi.</li> </ul>	<p>Sistole diastole</p> <p>Stage I 140-159 90-99</p> <p>Stage II 160-179 100-109</p> <p>Stage III &gt;180 &gt;140</p> <p>- Retinopati hipertensi +/-</p>
5. Dislipidemia	Keadaan dimana kadar kolesterol total > 200 mg / dl dan atau trigliserida > 200 mg / dl dan atau LDL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratorium : kolesterol total, trigliserida dan LDL</li> </ul>	<p>Kolesterol / trigliserid LDL</p> <p>- normal &lt;200 &lt;130</p> <p>- batas tinggi 200-239 130-159</p> <p>- tinggi &gt; 240 &gt; 160</p>
6. Perokok	Bila merokok rokok secara rutin > 1 batang / hari	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kuestioner</li> </ul>	<p>Ya/tidak</p> <p>Jumlah rokok perhari.</p>
7. Jenis kelamin	Status kelamin yang ditentukan dengan observasi dan identitas diri	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kuestioner</li> </ul>	<p>Laki laki /perempuan</p>

## I. PROSEDUR OPERASIONAL

1. Apabila penderita memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia untuk dijadikan sampel penelitian maka akan dilakukan pemeriksaan CT Scan kepala di bagian Radiologi RSDK dengan pesawat CT Scan merek TOSHIBA dan hasilnya dibaca oleh Ahli Radiologi.
2. Retinopati diabetika diperiksa oleh dokter residen mata tingkat konsulen antar bangsal.
3. Pemeriksaan kadar gula darah puasa dan 2 jam pp, kolesterol total dan LDL, kolesterol dilakukan sesuai standar laboratorium RSDK.
4. Pemeriksaan tekanan darah dilakukan di bangsal B1 saraf pada hari pertama perawatan oleh residen pengelola pasien dengan menggunakan tensimeter air raksa merek NOVA, di lengan sisi sehat dengan penderita dalam posisi tidur.

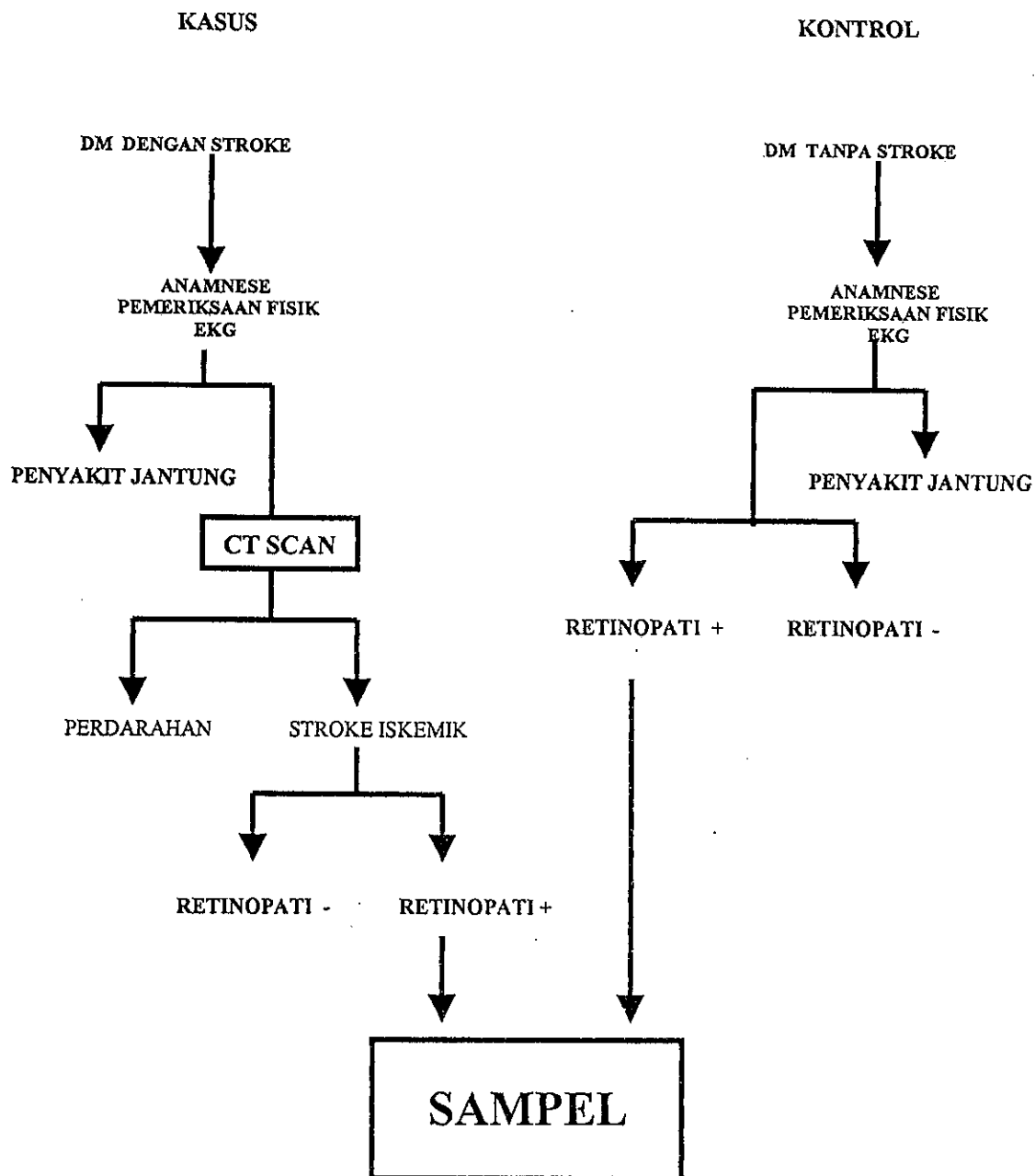
## H. PENGOLAHAN DATA

1. Semua data diedit, dikoding dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik.
2. Hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik diuji dengan tabel 2 X 2.

## J. JADWAL PENELITIAN -

	Januari 2001— Januari 2002	Februari 2002 – September 2003	September –Nopember 2003	Desember 2003
Penelusuran pustaka dan pembuatan proposal	■■■■■■■■■■			
Pengumpulan data		■■■■■■■■■■		
Analisa data			■■■■■■■■■■	
Penyajian				■■■■■■■■■■

## K. ALUR PENELITIAN



## XI. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

### A. Hasil penelitian

Selama periode Februari 2002 sampai dengan September 2003 di bangsal B1 saraf dan C 3 penyakit dalam telah dilakukan penelitian terhadap penderita retinopati diabetika dalam hubungannya dengan stroke iskemik. Desain penelitian yang dipakai adalah *case control*.

Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 66 pasien, yang terdiri dari 33 pasien sebagai subyek penelitian dan 33 pasien sebagai kontrol. Karakteristik umum pasien seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2 . Karakteristik umum penderita retinopati diabetika

Variabel	Kelompok penderita retinopati DM dng stroke iskemik n : 33	Kelompok penderita retinopati DM tanpa stroke iskemik n : 33
Jenis kelamin – n %		
• Laki – laki	21 (63,6%)	16 (48,5%)
• Perempuan	12 (36,4%)	17 (51,5%)
Umur (Rerata $\pm$ SD)	61,97 $\pm$ 9,82	52,52 $\pm$ 6,09
Kebiasaan merokok – n %		
• Tidak merokok	17 (51,52%)	22 (66,67%)
• $\leq$ 10 bt	1 (3,05%)	3 (9,09%)
• 10 s/d 20 bt	2 (6,05%)	2 (6,06%)
• $\geq$ 20 bt	13 (39,38%)	6 (18,18%)

Pada kelompok subyek, yaitu pasien yang menderita stroke iskemik, pasien laki-laki (63,6%) lebih banyak dibandingkan perempuan (36,4%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sacco (1996) dimana insiden stroke lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan (1,3 : 1).<sup>37</sup> Begitu juga hasil penelitian di Tinburg (Belanda) menunjukkan penderita stroke iskemik pada umur < 65 tahun pria lebih banyak dari perempuan, sedangkan pada usia > 65 tahun pria sama dengan perempuan.<sup>37</sup>



Umur rata-rata penderita stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol . Hal ini sesuai dengan teori bahwa usia merupakan faktor risiko terjadinya stroke. Jadi dengan bertambahnya usia kemungkinan terjadinya stroke makin besar.

Jumlah pasien stroke iskemik yang menderita retinopati hipertensi lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (tabel 3). Hal ini sesuai teori bahwa hipertensi juga merupakan faktor risiko stroke.

**Tabel 3 . Karakteristik klinis penderita retinopati diabetika**

Variabel	Kelompok penderita retinopati DM dng stroke iskemik n : 33	Kelompok penderita retinopati DM tanpa stroke iskemik n: 33
Tekanan darah sistolik – n (%)		
• < 140 mm Hg	7 (21,2%)	10 (30,3%)
• ≥ 140 mm Hg	26 (78,8%)	23 (69,7%)
Tekanan darah diastolik–n (%)		
• < 90 mm Hg	15 (45,5%)	14 (42,4%)
• ≥ 90 mm Hg	18 (54,5%)	19 (57,6%)
Retinopati hipertensi – n %		
• Negatif	23 (69,7%)	28(84,8%)
• Positif	10 (30,3%)	5 (15,2%)

Gula darah I dan gula darah II pada pasien stroke, relatif lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (tabel 4). Demikian juga trigliserida dan kholesterol relatif lebih tinggi pada pasien stroke. Rerata HDL pada pasien stroke relatif lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini tidak sesuai dengan teori bahwa HDL bersifat sebagai protektif.

Karakteristik pemeriksaan laboratorium darah terlihat seperti tabel 3.

**Tabel 4 . Hasil pemeriksaan darah penderita retinopati diabetika**

<b>Variabel (Rerata <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Kelompok penderita retinopati DM dng stroke iskemik . ( n: 33)</b>	<b>Kelompok penderita retinopati DM tanpa stroke iskemik. ( n : 33)</b>
• Hematokrit (gr% )	37,52 $\pm$ 90	38,18 $\pm$ 4,06
• Platelet (ribu / mm <sup>3</sup> )	243,21 $\pm$ 46,59	247,97 $\pm$ 60,00
• Gula darah I (mg%)	154,58 $\pm$ 69,76	133,70 $\pm$ 52, 92
• Gula darah II (mg%)	238,21 $\pm$ 84,38	169,15 $\pm$ 56,06
• Trigliserida (mg / dl)	186,06 $\pm$ 137,87	169,06 $\pm$ 68,51
• Kholesterol (mg / dl)	208,79 $\pm$ 47,03	199,97 $\pm$ 52,62
• HDL (mg / dl)	44,15 $\pm$ 9,01	41,24 $\pm$ 9,78
• LDL (mg / dl)	154,12 $\pm$ 28,21	159,18 $\pm$ 32,18

## **B. Pembahasan.**

Untuk mengetahui hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik dilakukan uji statistik. Uji statistik tanpa mempertimbangkan faktor perancu dilakukan dengan *Chi- Square Test*. Sedangkan uji statistik *Logistic Regression* digunakan untuk mengetahui hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik dengan memasukkan faktor perancu yang ada.

Didapatkan hubungan yang bermakna antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik ( $P = 0,003$ ). Dengan perhitungan tabel 2X2 didapatkan OR 4,81 ( 95% CI; 1,67-13,86) (tabel 5). Jadi pasien DM dengan retinopati berat (stadium II-III) mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 4,81 kali dibandingkan pasien DM dengan retinopati ringan (stadium I). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Diana (1995), yang menggunakan studi kasus kontrol didapatkan penderita DM dengan retinopati diabetika mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 2,8 kali dibandingkan penderita DM tanpa retinopati diabetika (95% CI; 1,2-6,9).<sup>38</sup> Tetapi hal ini berbeda dengan yang dikemukakan David (1994) yang menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara stadium retinopati dengan kejadian stroke iskemik.<sup>39</sup>

**Tabel 5 . Hubungan stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik.\***

Variabel N = 66	Stroke iskemik		OR	95% CI	P
	Negatif	Positif			
Retinopati diabetika			4,81	1,67-13,86	0,003
• Stadium I	20 (30,30%)	8 (12,20%)			
• Stadium II – III	13 (19,70%)	25 (37,80%)			

\* Sebelum dikendalikan dng factor perancu.

Setelah dikendalikan dengan faktor perancu ternyata masih terdapat hubungan yang bermakna antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik OR 5,27 (P = 0,012) (tabel 6). Pada penelitian Diana (1995) setelah dikendalikan dengan faktor perancu didapatkan OR 4,8 (95%CI : 1,0-14,5).

**Tabel 6. Hasil uji *logistic regression* hubungan retinopati diabetika dengan stroke iskemik**

Variabel	OR	P
Retinopati diabetika	5,27	0,012
Dislipidemia	1,34	0,69
Umur	1,18	0,001
Merokok	0,35	0,13

Pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) dan juga menderita dislipidemia mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 1,34 kali dibandingkan pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) tanpa menderita dislipidemia (P= 0,69). Dengan catatan yang dimaksud dislipidemia disini adalah terdapat abnormalitas 2 atau lebih dari 4 fraksi lipid yang ada. Hal ini tidak jauh berbeda dari hasil penelitian Leslie (1995). Dengan studi kasus kontrol, Leslie (1995) melaporkan bahwa pasien yang mengalami kenaikan kolesterol mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 1,32 kali (95%CI: 0,94-1,88) dibandingkan pasien dengan kolesterol normal.<sup>40</sup>

terserang stroke iskemik 1,32 kali (95%CI: 0,94-1,88) dibandingkan pasien dengan kolesterol normal.<sup>40</sup>

Pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) dan berumur lebih dari 55 tahun mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 1,18 kali dibandingkan pasien DM dengan retinopati berat (stadium II-III) berumur kurang dari 55 tahun ( $P=0,001$ ). Hal ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Barry (1997), dengan desain *double-blind, randomized, placebo-controlled* risiko terjadinya stroke iskemik pada usia tua 1,25 kali (95% CI : 0,5-0,82) dibandingkan usia muda.<sup>41</sup>

Dalam penelitian ini kebiasaan merokok hanya didapatkan pada laki-laki, maka dilakukan uji statistik untuk mengetahui sejauh mana hubungan kebiasaan merokok terhadap retinopati diabetika dengan stroke iskemik pada laki-laki (tabel 7).

**Tabel 7. Hubungan kebiasaan merokok terhadap retinopati diabetika dengan Stroke Iskemik pada laki-laki.**

Variabel N = 37			Retinopati diabetika		OR	95% CI	P
			Stadium I	Stadium II- III			
Merokok < 20 bt	Stroke	isk Negatif	8 (21,62%)	2 (5,41%)	6,67	0,81-54,95	0,088
		Positif	3 (8,11%)	5 (13,51%)			
Merokok $\geq$ 20 bt	Stroke	isk Negatif	4 (10,81%)	2 (2,51%)	11	1,17-104,43	0,046
		Positif	2 (5,41%)	11 (29,73%)			

Pasien laki-laki yang menderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) dan mempunyai kebiasaan merokok  $\geq$  20 batang / hari mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 11 kali (95%CI ; 1,17-104,43) ( $P=0,046$ ) dibandingkan laki-laki yang menderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) dan mempunyai kebiasaan merokok < 20 batang / hari . Valery (1997) pada penelitian dengan desain kasus kontrol melaporkan pasien perokok mempunyai kecenderungan terserang stroke 2,2 kali (95%CI: 0,99-4,78) dibandingkan pasien bukan perokok ( $P=0,052$ ).<sup>42</sup> Jadi pada pasien DM dengan retinopati berat (stadium II-III) dan mempunyai kebiasaan merokok lebih dari 20

batang / hari, mempunyai risiko terserang stroke iskemik jauh lebih besar dibandingkan perokok tanpa menderita DM.

Dalam perjalanan hidupnya semua perempuan pada umur tertentu akan mengalami menopause, dimana sebelum dan sesudah menopause secara hormonal akan terjadi perubahan. Perubahan hormonal ini akan mempengaruhi seluruh metabolisme didalam tubuh. Dengan demikian, tentu saja risiko terjadinya stroke sebelum dan sesudah menopause akan berbeda.

Pasien perempuan yang menderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) berumur lebih 55 tahun mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 2,32 kali (95% CI: 0,52 – 10,75) dibandingkan perempuan yang menderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) berumur kurang 55 tahun (tabel 8). Tetapi secara statistik tidak bermakna ( $P > 0,05$ ). Hal ini kemungkinan disebabkan karena yang dilakukan uji statistik hanya pada perempuan maka jumlahnya relatif sedikit.

**Tabel 8. Hubungan umur terhadap retinopati diabetika dengan stroke iskemik pada perempuan.**

Variabel n= 29			Retinopati diabetika		OR	95% CI	P
			Stadium I	Stadium II-III			
Umur ≤ 55 th	Stroke isk	Negatif	5 (17,24%)	5 (17,24%)	0,50	0,30 - 0,09	0,545
		Positif	1 (3,59%)	0 (0%)			
Umur > 55 th	Stroke isk	Negatif	3 (10,34%)	4 (13,%)	2,32	0,52 -10,75	0,272
		Positif	2 (6,90%)	9 (31,04%)			

## **XII. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **A. KESIMPULAN**

1. Terdapat hubungan antara stadium retinopati diabetika dengan stroke iskemik. Penderita retinopati diabetika berat (stadium II-III) mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 5,27 kali dibandingkan penderita retinopati diabetika ringan (stadium I).
2. Pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) dan juga menderita dislipidemia mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 1,34 kali dibandingkan pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) tanpa dislipidemia.
3. Pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) berumur lebih 55 tahun mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 1,18 kali dibandingkan pasien DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) berumur kurang dari 55 tahun.
4. Pasien laki-laki yang menderita DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) dan mempunyai kebiasaan merokok lebih 20 batang / hari mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik 11 kali dibandingkan laki-laki yang menderita DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) dan mempunyai kebiasaan merokok kurang 20 batang / hari.
5. Pasien perempuan yang menderita DM dengan retinopati diabetika berat (stadium II-III) berumur lebih dari 55 tahun mempunyai kecenderungan terserang stroke iskemik sebesar 2,3 kali dibandingkan perempuan yang menderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) berumur kurang dari 55 tahun.

### **B. SARAN**

Pada penderita DM dengan retinopati berat (stadium II-III) perlu intervensi tindakan preventif yang lebih baik agar dapat terhindar dari serangan stroke iskemik.

### XIII. DAFTAR PUSTAKA

1. Benavente O, Hart RG, Sherman DG. Primary Prevention of Transient Ischemic Attack and Thromboembolic Stroke, 2<sup>nd</sup> edition, Philadelphia: Lippincott-raven, 1998: 585-95.
2. Lumban Tobing SM. Peran Endotel Pada Penyakit Serebrovaskuler. Simposium Nasional I Otak dan Jantung. Jakarta 1999: 9- 12.
3. Misbach J. Penatalaksanaan stroke emboli : Pengalaman di Indonesia. Simposium Nasional I Otak dan Jantung. Jakarta 4 Agustus 1999: 19-25
4. Waspandji S. Komplikasi Kronik Diabetes Mellitus: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi ketiga. Jakarta 1996: 597- 600.
5. Darmono. Status Glikemi dan Komplikasi Vaskular Pada Diabetes Mellitus: Penatalaksanaan Rasional Diabetes Mellitus. Semarang 1994: 1- 13.
6. Benson WE, Brown GC, Tasman W. Diabetics and Its Ocular Compl. Philadelphia: WB Saunders Coy, 1988: 1- 18.
7. Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetic Retinopathy, Clinical Ophthalmology, Vol. 3 , Rev Ed. Philadelphia: Harper & Row Publ, 1986: 1- 21.
8. Albert DM, Jacobiec FA. Diagnosis, Management and Treatment of Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema. In: Principles and Practice of Ophthalmology, Vol 2. Philadelphia: WB Saunders Coy, 1988: 747- 59.
9. Noerjanto. Stroke Non Hemoragis. Simposium Stroke Pengelolaan Mutakhir, Semarang 1992: 29- 42.
10. Ebrahim S. Clinical Epidemiology of Stroke. I <sup>st</sup> edition, London. Oxford University Press, 1990: 4- 29.
11. WHO Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. WHO Tech Rep Ser, 1994: 11- 17.
12. Mahar Mardjono. Gangguan Peredaran Darah Otak di Indonesia, Faktor-faktor Risiko dan Prevalensi Pada Usia Lanjut. Buletin Penelitian Kesehatan vol. 21 no. 4, 1993 : 33- 41.

13. Lamsudin R. Masalah Serta Penanggulangan Stroke yang Berhubungan dengan Diabetes Mellitus. Seminar Perkembangan Baru Diabetes Mellitus. Yogyakarta 1988 : 95- 103.
14. Wijaya A. Disfungsi Endotel, Aterosklerosis dan Trombosis. : Majalah Forum Diagnosticum, volume I, 1998.
15. Ross R. Arteriosclerosis an Overview in Haber ( ed ) Molecular Cardiovascular Medicine, New York : Scientific American, 1995 : 11- 30.
16. Budiarto G. : Stroke Akut, Landasan Patofisiologi dan Faktor Resikonya. Airlangga University Press, 1992.
17. Warlow CP, Dennis MS, Hankey GJ. Stroke. Apractical Guide to Management, I<sup>st</sup> edition, Blackwell Science. 1996 ; 4- 13.
18. DeGraba T. J, Ostrow P. T, Grotta J.C. Threshol of Calcium Disturbance After Focal Cerebral Ischemia in Rats. Implications of Therapeutic Opportunity. Stroke. 1993: 1212- 17.
19. Ott E. : Guest Lecture at the Indonesian Neurological Ass. National Congress, Bandung 1993.
20. Baron J. C, Kummer R, Zoppo C. J. : Treatment of Acute Ischemic Stroke. Challenging the Concept of a Rigid and Universal Time Window. Stroke, 1995 : 2219- 21.
21. Fisher M. The Pathophysiology of Ischemic Stroke. In: Clinical Atlas of Cerebrovascular Disorders. Wolfe. 1994.
22. Constable I. J. Assesing The Risk of Diabetic Retinopathy. Am J Ophthalmol. 1997 : 53- 61.
23. Cohn R M. Roth K S. Diabetes Mellitus in Biochemistry and Disease. Bridging Basic Science and Clinical Practice. William and Wilkins. 1996 : 195- 203.
24. Granner D K. Hormones of the Pancreas & Gastrointestinal Tract in Harper ' s Biochemistry 24 th ed. Apleton & Lange. 1996 : 581- 98.
25. Marks D B, Mark A D, Smith CM. Generation of ATP from Metabolic Fuels in Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach. Williams & Wilkins. 1996 : 341- 55.



26. Unger R H, Foster D W. Diabetes Mellitus in Williams Textbook of Endocrinology 8 th ed. W B Saunders Company. 1992 ; 1290- 1304.
27. Klein R, Klein B E K. Diabetic Eye Disease. The Lancet. 1997 ; 197- 204.
28. Halliwell B, Gutteridge J M C. Diabetes in Free Radicals in Biology and Medicines, 3 rd ed. Clarendon Press Oxford. 1999: 639- 45.
29. Brownlee M. Aminoguanidin Prevents Diabetes- Induced Arterial Wall Protein Cross- Linking. Science. 1986 : 1629- 32.
30. Miyata T, Kurokawa K, Baynes J W. Alteration in Non Enzymatic Biochemistry in Uremia. Kydney International. 1999: 389- 99.
31. Baynes J W. Perspective in Diabetes. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. Diabetes. 1991: 405- 11.
32. Frank R N. Vascular Diseases of the Retina. In Tso MO . Retinal Diseases. Philadelphia. J B Lippincott Coy. 1988 : 138- 164.
33. Chen MS ed all. Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy among Non- Insulin Dependent Diabetic Subject, Amer. J. Ophthalmol. 1992 Vol 114 : 723- 9.
34. Wilarjo. Beberapa Segi Tentang Retinipati Diabetik. Kumpulan naskah lengkap kuliah umum. KONAS III PERKENI. 1993: 269- 72.
35. Vaughan D, Asbury T. Optalmologi Umum Jilid I. Widya Medika. Jakarta. 1995: 37- 56.
36. Collins VR, Dowse GK, Plehwe WE, Imo TT, et all. High Prevalence of Diabetic Retinopathy in Elderly Japanese Patients With Diabetes Mellitus. Diabetes Care . 1995 : 1140- 9.
37. Bonita R. Epidemiology of the Stroke. Lancet 1992: 63-73.
38. Diana B. Retinopathy as a Risk Faktor for Nonembolic stroke in Diabetic Subyeects. Stoke 1995; 43 ; 593-6.
39. David SH, Bell. Stroke in the Diabetic Patient. Diabetic Care 1994; 17;213-9.
40. Leslie L, Daniel S, JoAnn E. Primary Prevention of stroke. The New England Journal of Medicine 1995; 333; 1392-9.

41. Barry R, Thomas V, Philip H, et al. Risk Factor for Stroke and Type of Stroke in Person with Isolated Systolyc Hypertension. American Heart Association 1997; 1333-40.
42. Varely L, David O, Yury P, ed all. Risk Factors for Ischemic Stroke in a Russian Community A Population- Based Case- Control Study. American Heart Association 1997; 34-9.